脳神経疾患克服に向けた研究推進の提言 2024

2024 年 11 月

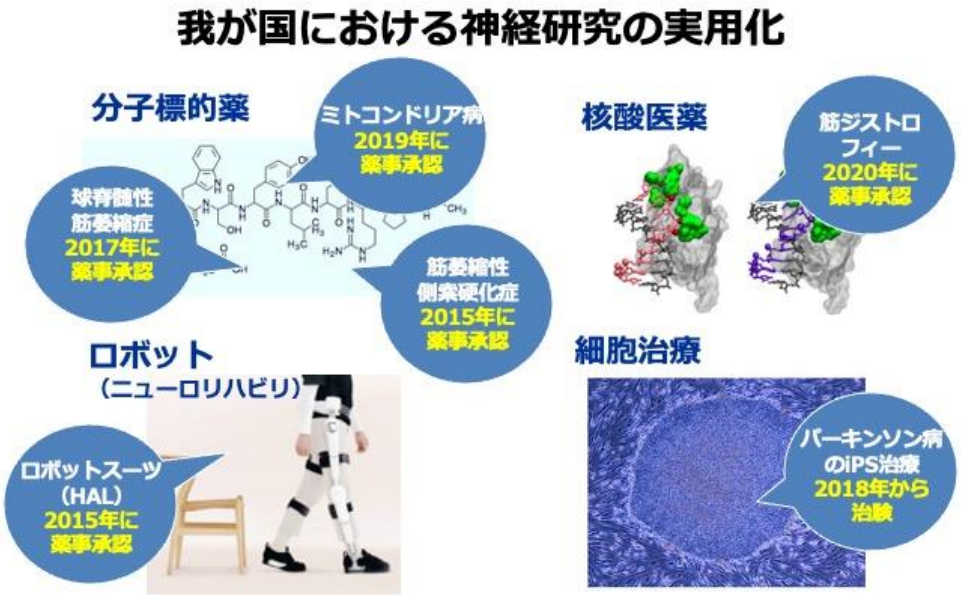
日本神経学会
日本筋学会
日本小児神経学会
日本自律神経学会
日本神経化学会
日本神経科学学会
日本神経感染症学会
日本神経治療学会
日本神経病理学会
日本神経免疫学会
日本頭痛学会
日本てんかん学会
日本認知症学会
日本脳科学関連学会連合
日本脳卒中学会
日本パーキンソン病・運動障害疾患学会
日本末梢神経学会
日本臨床神経生理学会

（1）脳神経疾患克服に向けた研究推進の必要性

- 我が国は 2010 年超高齢社会を迎え、認知症・神経変性疾患・脳血管疾患などの脳神経疾患の有病率が増加し、最近 20 年間でほぼ倍増した。
- 脳神経疾患は難治性のものが多く、様々な神経系の機能障害により人間らしい生活が脅かされる。
- 認知症をはじめとして原因不明だった脳神経疾患の病態が解明されつつあり、分子病態を標的とした疾患修飾療法（DMT）の開発を推進し、研究成果を社会実装する必要性が高まっている。
- 治療法が存在する脳血管疾患や神経免疫疾患などについては、プレシジョン・メディシンによる治療の最適化に加え、機能再生のためのブレイン・マシン・インターフェース（BMI）や再生医療の開発が必要である。

（2）我が国における脳神経疾患研究：最近の成果

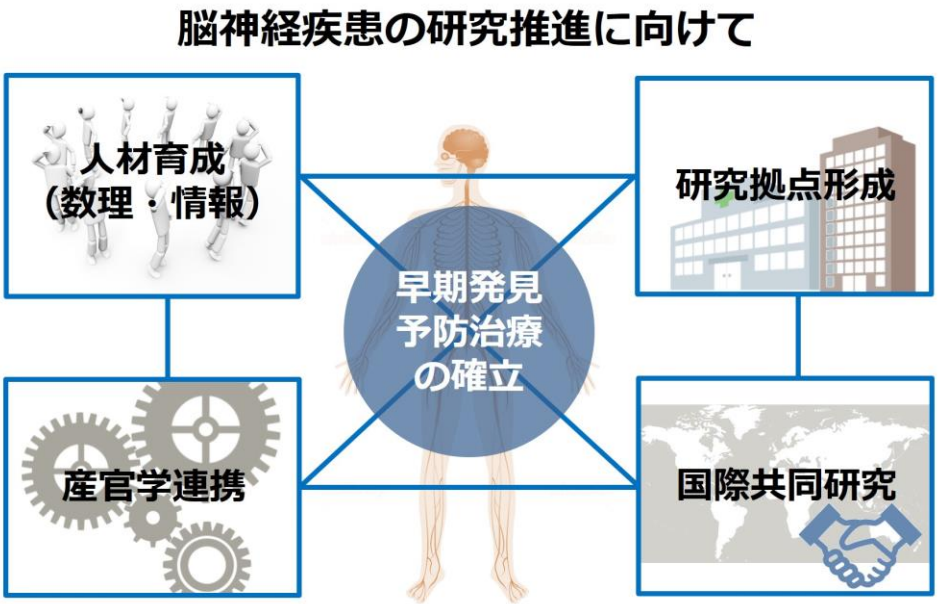
- 最近 10 年間に、我が国の基礎研究と治験成績に基づいて数多くの脳神経疾患・筋疾患の DMT が世界に先駆けて薬事承認された：筋萎縮性側索硬化症（ALS）、球脊髄性筋萎縮症（SBMA）、ミトコンドリア病（MELAS）、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、POEMS 症候群、縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー（GNE ミオパチー）
- モルフォリノを用いた核酸治療が、筋ジストロフィーに対して実用化された。
- 我が国で開発されたロボットスーツ HAL が、医療機器として承認され、普及した。
- パーキンソン病への細胞移植治療など、iPS 細胞を用いた病態解明・創薬研究が進んでいる。
- パーキンソン病の血液バイオマーカーを、世界に先駆けて開発した。
- 多系統萎縮症などの難病に関するゲノム解析により、孤発疾患の遺伝的リスクを同定し、それを応用した治療法開発が進んでいる。



（3）今後の研究推進に向けて

人生 100 年時代における**脳神経疾患の早期発見・治療を確立するとともに、疾患を有する人と共存する社会を実現するため**に、下記の体制整備が必要である。

- バイオインフォマティクス解析技術を用いて、多階層オミックス情報や画像情報をはじめとする各種医療情報を解析する**数理学・計算科学人材の育成**
- トランスレーショナルリサーチや再生医療など、我が国の研究の強みを生かすための**レジストリ・バイオバンク整備および臨床研究推進体制**の強化
- 発症前・早期治療を実現する研究に必要な**遺伝カウンセリングなどの体制整備と人材育成**
- 遺伝子治療など先端技術の臨床応用に向けた**産官学連携体制の強化**
- 他の学術分野との共同研究や連携、人材交流などを通じたオープンニューロサイエンス実現のための**研究環境整備**
- プレシジョン・メディシンの実現に向けたバイオマーカー開発などを促進するための多施設共同研究体制の整備と**国際共同研究の推進**
- 国立大学の独立行政法人化、卒後臨床研修必修化、新専門医制度の導入による、診療・教育の負担の増大による**研究力低下の阻止**
- 施策としての**疾患研究の拠点化推進**



目次

１．はじめに 6

２．総論 8
（１）脳神経疾患とは 8
（２）脳神経疾患克服研究の現状 9
（３）脳神経疾患克服研究の意義・必要性 10
（４）脳神経疾患克服に向けた研究推進体制の強化 11
（５）脳・神経・筋疾患克服へのロードマップ 19

３．各論Ⅰ（方法論別） 20
（１）遺伝子・ゲノム医学 20
（２）疫学研究・臨床研究 22
（３）トランスレーショナルリサーチ 22
（４）バイオリソース 23
（５）動物モデル 24
（６）核酸医薬・遺伝子治療 25
（７）iPS 細胞研究と細胞治療 26
（８）人工知能（AI）・数理モデル 28
（９）根本治療時代の遺伝カウンセリング・ゲノムリテラシー 29
（１０）バイオマーカー 30
（１１）神経病理 33
（１２）脳機能画像研究 34
（１３）ニューロ・リハビリテーション（ニューロモデュレーション） 35
（１４）ブレイン・マシン・インターフェース （BMI） 36
（１５）医療と介護・福祉 37
（１６）脳神経内科研究におけるバイオインフォマティクス 38

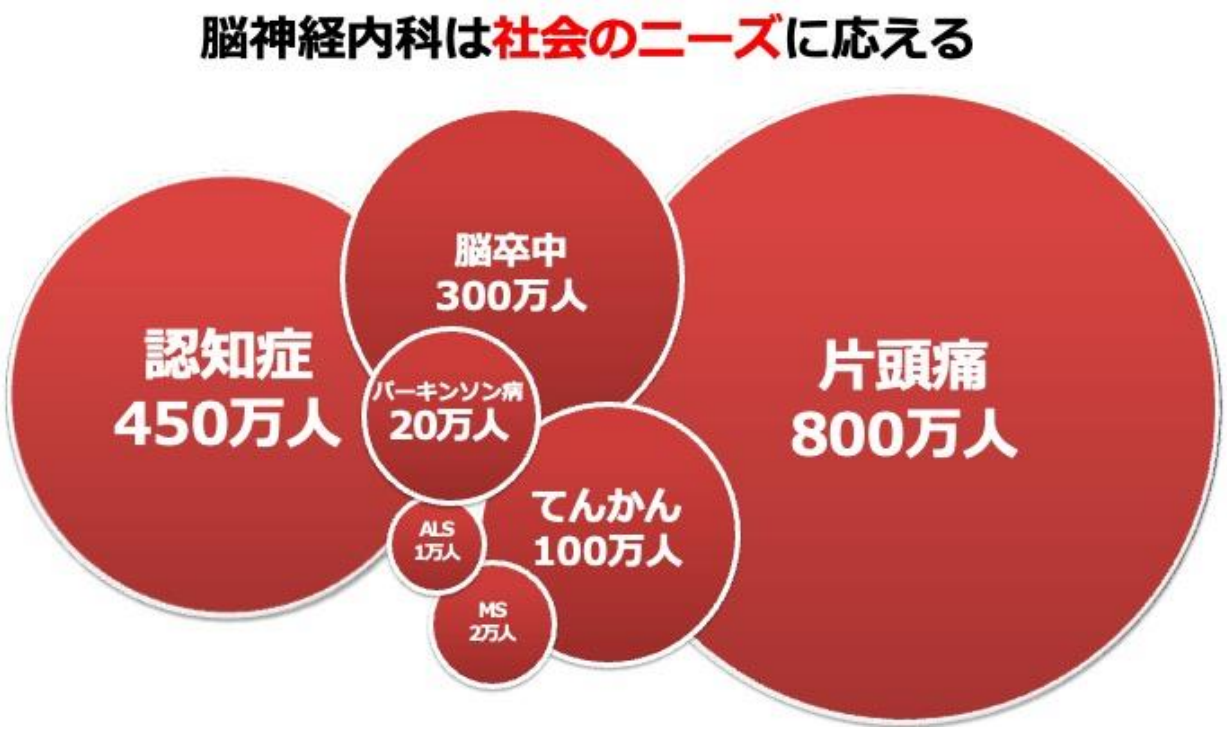
４．各論Ⅱ（疾患群別） 39
（１）脳血管障害 39
（２）神経系腫瘍 42
（３）神経外傷、スポーツ神経学 43
（４）認知症、高次脳機能障害 45
（５）発作性神経疾患（てんかん） 48
（６）発作性神経疾患（頭痛） 50
（７）神経変性疾患 52
（８）神経感染症 56
（９）COVID-19 58
（１０）免疫介在性神経疾患 60
（１１）末梢神経疾患 62
（１２）筋疾患 64

【略語一覧】

AAV	アデノ随伴ウイルス	Adeno-associated virus
ADL	日常生活活動度	Activities of daily living
AI	人工知能	Artificial Intelligence
ALS	筋萎縮性側索硬化症	Amyotrophic lateral sclerosis
ASO	アンチセンス核酸	Antisense oligonucleotides
ATE/CTE	急性／慢性外傷性脳症	Acute/chronic traumatic encephalopathy
BMI	ブレイン・マシン・インターフェース	Brain-machine Interface
CIDP	慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー	Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy
COVID-19	新型コロナウイルス感染症	Coronavirus disease 2019
DALY	健康寿命（障害調整生命年）	Disability-adjusted life years
DMT	疾患修飾療法	Disease-modifying therapy
ELSI	倫理的・法的・社会的課題	Ethical, Legal and Social Issues
fMRI	機能的 MRI	Functional magnetic resonance imaging
FXTAS	脆弱 X 関連振戦・失調症候群	Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome
GBS	ギラン・バレー症候群	Guillain-Barré Syndrome
GWAS	ゲノムワイド関連解析	Genome-wide association study
IRUD	未診断疾患イニシアチブ	Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases
NIID	神経核内封入体病	Neuronal intranuclear inclusion disease
NIRS	光トポグラフィ技術	Near-infrared spectroscopy
OPDM	眼咽頭遠位型ミオパチー	Oculopharyngeal muscular dystrophy
OPML	白質脳症を伴う眼咽頭型ミオパチー	Oculopharyngeal myopathy with leukoencephalopathy
PET	ポジトロン断層法	Positron emission tomography
PPI	研究への患者・市民参画	Patient and Public Involvement
QOL	生活の質	Quality of life
SBMA	球脊髄性筋萎縮症	Spinal and bulbar muscular atrophy
SDGs	持続可能な開発目標	Sustainable development goals
SMA	脊髄性筋萎縮症	Spinal muscular atrophy
TTR	トランスサイレチン	Transthyretin

１．はじめに

脳神経内科は、脳と脊髄から成る中枢神経とそこから出て体中に張り巡らされた末梢神経、ならびに末梢神経にコントロールされる骨格筋、平滑筋などをコントロールする自律神経を侵す全ての疾患を対象としている。神経系は単純な臓器ではなくまさに系（システム）であり非常に広汎である。したがって、それらの疾病としての脳神経疾患、筋疾患には極めて多くの疾患が含まれており、驚くほど多彩な症候（自覚症状と他覚的徴候）がみられる。例えば、ヒトの高次機能を構成する記憶力、判断力、遂行力、人格などが障害されてしまう認知症、急性の脳卒中から徐々に進行する血管性認知症まで広汎な病態を有する脳血管障害、動きが鈍くなってしまうパーキンソン病、大脳ニューロンの過剰な発射により反復性の発作を起こすてんかん、呼吸筋も含め全身の筋力低下・筋萎縮が進む筋萎縮性側索硬化症（ALS）、筋ジストロフィー、脳腫瘍などがすぐ挙げられる。すなわち、人々の人間らしい、ごく当たり前の生活をしようとする願いすら脅かすような疾患が多数存在している。さらに、よく知られているように神経組織は再生が難しく、これらの脳神経疾患や筋疾患は難治性で、いまだ本質的治療法のない疾患が非常に多い。このような現状から、人々が人としてごく普通の生活を送るために、これらの脳神経疾患・筋疾患の克服が極めて重要かつ喫緊の課題といえる。そのためには、脳神経疾患・筋疾患に関わる研究者や医師はもとより、政策立案者、行政担当者、患者を含む国民が、脳神経疾患・筋疾患の実態、そしてその克服のための道筋について共通した理解を得ていることが必要である。



注目すべきは、長寿社会を迎え、脳神経疾患の有病率が増加していることである。厚生労働省の患者調査によると、平成 8 年（1996 年）は神経系の疾患の割合は推計外来患者数の 1.6%、推計入院患者数の 4.5%であったが、令和 2 年（2020 年）には推計外来患者数の 2.3%、推計入院患者数の 10.4%に増加している。脳血管疾患を加えると令和 2 年の推計外来患者数の 3.4%、推計入院患者数の 20.6%を占める。さらに令和 4 年（2022 年）国民生活基礎調査によると要介護者となる最多の原因は認知症であり、認知症、脳血管疾患とパーキンソン病を合わせると要介護者となる原因の 46.9%を占める。さらに高齢化が進む我が国において、脳神経疾患が社会に与えるインパクトは甚大であり、正面から向き合う必要がある。

脳神経疾患の克服のためには、基礎・臨床神経学はもとより、生命科学、工学、環境学、統計数理学、情報学、心理学、言語学など幅広い分野のアカデミア・企業研究者が連携してイノベーションを実現する必要があり、その成果は疾患の治療や予防にとどまらず、福祉や経済の向上によるより良い社会の実現に直結する。日本神経学会では、国連サミットで採択された持続可能な開発目標（SDGs）や「国際社会の先駆けとなる健康長寿社会の実現」という我が国の国家目標を踏まえ、全ての脳神経疾患・筋疾患を俯瞰して、その克服への道筋を検討し、連携する他学会と共同でここに提言としてまとめた。この提言が、脳神経疾患・筋疾患の克服を実現するための今後の政策など、産官学の活動方針に活かされることを祈念する。

２．総論

（１）脳神経疾患とは

脳神経内科が対象とする器官が担う機能は人間らしさを保つ機能といっても過言ではない。また、脳死や脳移植の議論を持ち出すまでもなく、脳が人格そのものあるいはその背景となっていることもよく知られている。したがって、それらの疾病としての脳神経疾患、筋疾患には極めて多くの疾患が含まれている。脳神経疾患の代表は認知症であり、記憶力、判断力、遂行力、人格などが障害されてしまう。アルツハイマー病、血管性認知症、レヴィ小体型認知症、前頭側頭葉変性症など多くの疾患が含まれるが、厚生労働省による令和 5 年の報告によれば 2030 年には我が国で 520 万人の人が認知症に罹患していると推計されている。てんかん、片頭痛、神経痛などの発作性疾患も興奮性細胞から構成される脳・神経系に特徴的であり、薬物や外科的治療を行っても難治性の症例は少なくない。髄鞘が障害される多発性硬化症には急性期の免疫治療や DMT が一定の効果はあるものの、治癒させることはできない。神経変性疾患は、徐々に神経細胞死を来す一群で、前述のアルツハイマー病、動きが鈍くなってしまうパーキンソン病、ふらつき・喋りにくいなどの症状が進行する脊髄小脳変性症、呼吸筋も含め全身の筋力低下・筋萎縮が進む ALS、末梢神経が徐々に萎縮するシャルコー・マリー・トゥース病などであり、多くが医療助成の対象となる指定難病である。その他、脳血管障害、脳腫瘍、脳外傷、奇形、炎症・感染症、代謝性神経障害、内科疾患に伴う神経障害、悪性腫瘍に伴う神経障害などが知られ、他臓器と違って大脳皮質から皮膚あるいは筋に至るまでの広汎な神経系のどこが、どのように障害されるかで、症候が異なり多彩である。例えば、脳血管障害でも急激に発症する脳卒中や、徐々に進行する血管性認知症や血管性うつ病などがある。

このような膨大な脳・神経・筋疾患を扱う診療科としては脳神経内科、精神科、脳神経外科、整形外科が挙げられる。脳神経外科と整形外科は、これらの疾患のうち、脳腫瘍、手術、血管内治療を要する脳卒中（くも膜下出血を含む)、脊椎病変、手根管症候群などを扱い、精神科ではいわゆる精神疾患、すなわち統合失調症、うつ病、双極性障害、自閉症スペクトラム障害、神経症（身体表現性障害）などを扱う。心療内科は、主に心理的背景をもつ身体症状を扱う。脳神経内科は、これらの疾患の診断に関わるとともに、認知症、脳血管障害、神経変性疾患、炎症性疾患、感染症、末梢神経疾患、筋疾患など広汎かつ膨大な脳・神経・筋疾患の診断治療を担っている。したがって、関連する他の診療科との連携・協力は極めて重要である。

このように、脳神経疾患は、その種類と患者数の膨大さ、また日常生活活動度（Activities of daily living : ADL）や生活の質（Quality of life：QOL）を障害する度合いの大きさが特徴である。しかし、神経組織の再生し難さにより、国内の患者数が 200 万人以上と思われるアルツハイマー病を含め、ほとんどの疾患で根本的な治療法がなく対症療法にとどまっている。また、わが国では行政的に希少疾患という意味を含めて原因不明で治療法のない疾患を「指定難病」に指定して医療助成の対象とする対策を講じているが、脳神経疾患は、この「指定難病」（欧米では単に「rare disease（希少疾患)」と表現されている）に多くの疾患が指定され、総数では膨大な患者がいる。

（2）脳神経疾患克服研究の現状

神経・筋疾患のスペクトラムは極めて広く、国内の患者数約 450 万人の認知症や約 300 万人に上る脳血管障害をはじめ、超高齢社会を迎えた今、加齢とともに頻度の増加する脳神経疾患の患者数は軒並み急激に上昇しており、治療法や予防法開発の必要性がより一層高まっている。

脳神経疾患のうち、血管障害や炎症に対してはそれぞれ抗血栓・抗凝固療法および免疫抑制剤・免疫調節療法の開発により、多くの患者が救われるようになってきた。多くの治療薬が開発され治療法の選択肢が増える中で、どの患者にどの治療を行うべきかを明らかにすること（プレシジョン・メディシン: precision medicine）が必要となってきている。プレシジョン・メディシンの実現に向けたバイオマーカー研究などを促進するためには、多施設共同研究・国際共同研究を通じてデータ・サンプルを収集し解析することが極めて重要である。また、急性期を乗り切っても高度の後遺症が残る例も少なくなく、後遺症状を軽減あるいは代償させるための、再生医療や、リハビリテーションの標準化、およびその効果に関する科学的検証が必要となっている。さらには、脳と外界とを人工的な回路などによって接続し、失われた機能を補綴する BMI 研究の成果をこうした研究に導入していくことも重要と考えられる。

一方、アルツハイマー病、ALS などの神経変性疾患は、家族性神経変性疾患の原因遺伝子が同定され、発症の分子機構の解析が目覚ましいスピードで展開している。さらに、基礎研究で明らかとなった分子病態を標的とした DMT が開発され、その一部は臨床試験において有効性が認められ保険診療で使用可能となっている。なかでも認知症の代表的疾患であるアルツハイマー型認知症に対する抗体医薬が実用化されたことは、研究・医療の両面で極めて大きなインパクトを有している。神経変性疾患の DMT 開発における我が国の貢献は極めて大きく、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、球脊髄性筋萎縮症（SBMA）、ミトコンドリア病（MELAS）、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、POEMS 症候群、縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー（GNE ミオパチー）に対する DMT は我が国で行われた基礎・臨床研究の成果に基づいて世

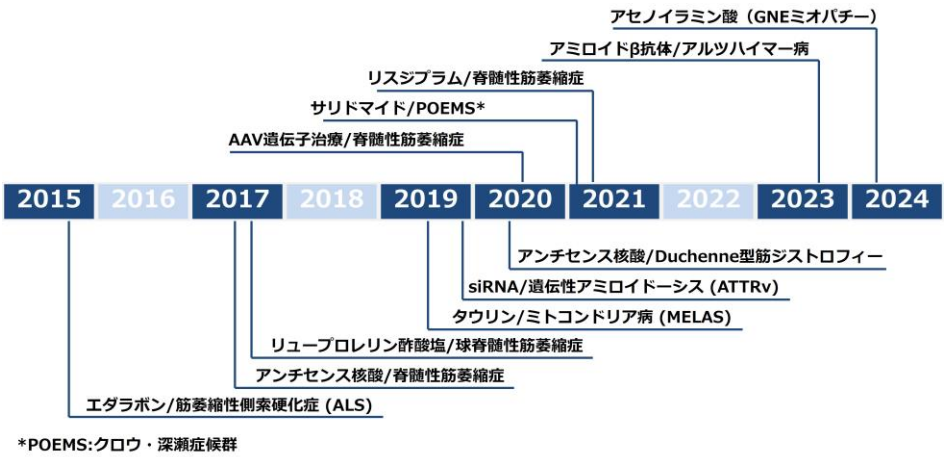
界に先駆けて薬事承認されている。しかし、一方で、いまだに DMT のない多くの脳神経疾患が存在するのも事実である。今後、基礎・臨床両面からのイノベーションにより、両者を橋渡しするトランスレーショナルリサーチを成功させる必要がある。

また、再生医療に関しては、iPS 細胞を軸とした病態研究・治療研究が、現在精力的に進められているが、正常な幹細胞を移植するという方法論だけでは、脳の複雑な神経機能を回復させることは困難ではないかと予想されている。近年、脳神経疾患では疾患の原因となる異常タンパクが神経細胞から分泌されて周囲の神経細胞を障害するというプリオン仮説が提唱されており、事実パーキンソン病などでは移植した神経細胞にも異常タンパクの蓄積が見られる。脳神経疾患に対する細胞治療を臨床応用していくためには、使用する細胞の種類や移植方法および併用する治療法など、今後検討すべき課題が多く残されている。

（3）脳神経疾患克服研究の意義・必要性

脳はヒトが人として生きる「こころ」の源であり、認知、行動、記憶、思考、情動、意志などの全ての高次脳機能を担っている。さらに、脳・脊髄・末梢神経・筋は、運動機能、感覚機能、自律神経機能など、人の持つあらゆる機能をコントロールしている。したがって、これらの神経系と骨格筋のどこがどのような疾患に冒されても、その機能障害は、ヒトが人らしく生きるために必要な認知機能、芸術を鑑賞する、喋るといった機能から、立ち、歩き、走るといった機能まで、また生物として極めて重要な、食べる、呼吸するといった機能までが冒されることとなり、ADL と QOL の大幅な低下に直結する。

脳の研究は、20 世紀の終わり頃から現在に至るまで、米国の「Decade of Brain」や我が国の「脳の世紀」など、様々な努力がなされ、多くの成果が上がっている。特に 2015 年頃から、これまで治療法が全く存在しなかった多くの脳神経疾患に対して治療法が開発・実用化され、「治らない病気」の壁が破られつつある。なかでも脊髄性筋萎縮症（SMA）に対する核酸医薬は、無治療であれば 2 年以内に死亡ないし人工呼吸器装着が必要となる重症患者の運動機能と生命予後とを著明に改善し、さらには新生児スクリーニングに基づく予防的治療が実現しており、脳神経研究の歴史を塗り替える画期的開発となっている。



しかし、前述の研究の現状に明らかなように、脳神経疾患には未だ根本的な治療や DMT が確立されていない疾病も多く残されている。その理由の一つは、神経細胞が、一旦障害されると、極めて再生し難いということが挙げられる。さらに、加齢性疾患が多いことから、認知症やパーキンソン病に代表されるように超高齢社会の進展に伴って、脳神経疾患の患者数が飛躍的に増加している。すなわち、現代社会は、感染症、胃腸疾患、循環器疾患など、多くの疾患を克服し、長寿社会を達成しつつあるが、一方で、豊かで実りある生活を脅かす多くの脳神経疾患に直面している。したがって、多くの脳神経疾患の研究を推進し、これを克服することは、現代社会を質の高い豊かなものとするためには必須である。

脳は推定で 1000 億個以上の神経細胞を包含する小宇宙にたとえられ、脳・神経科学が極めて裾野の広いビッグ・サイエンスであることを考えると、脳神経疾患の克服研究はまさにビッグ・メディシンであり、単なる診療レベルの向上に止まらず、周辺の様々な分野にも波及効果をもたらし、医療・薬品産業はもとより関連産業の発展にも繋がると期待される。このことは、米国のオバマ元大統領が、新しいニューロテクノロジーの創出を含む BRAIN Initiative プロジェクトを公表したことからも明らかである。海外にやや遅れたものの、我が国ではこれまで BMI の開発、マーモセットのモデル動物化、多くの脳神経疾患の原因遺伝子の同定、脳疾患発症における時間軸の解明やトランスレーションを目指した脳科学研究戦略推進プログラムなど、世界に誇る実績を挙げている。この我が国の伝統と特徴を活かしながら、脳神経疾患克服研究を強力に推進し、国際的協調を通じて飛躍的な発展を遂げることは十分可能と思われる。

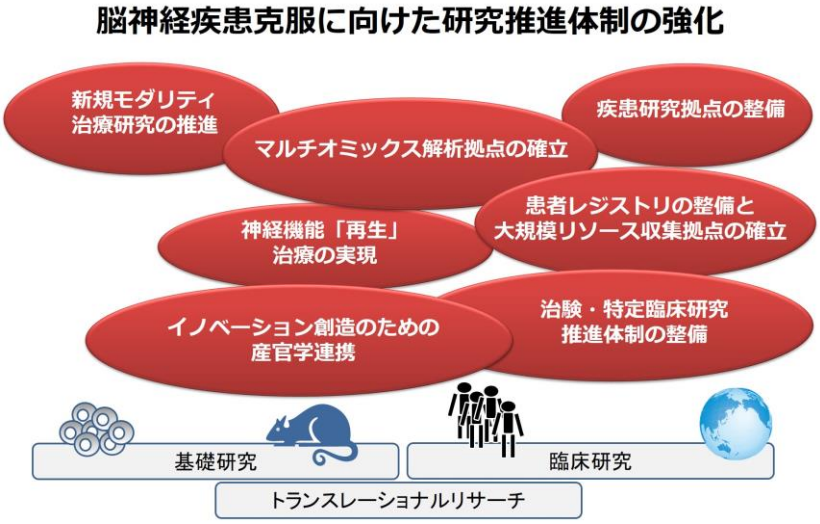
（4）脳神経疾患克服に向けた研究推進体制の強化

脳・神経・筋疾患の克服を実現するためには、①発症機構を分子レベルで解明する、②疾患の進行を抑制する分子標的を同定する、③同定された分子標的に対する候補薬剤・治療法を発見する。④候補薬剤・治療法の効果を臨床試験・治験で確認する、という段階を着実に推進することが必要である。また、①–④で目指す DMT と併せて、⑤リハビリテーション、再生医療を含めた神経症候改善や進行予防を目

的とする対症療法を開発する。さらに、アルツハイマー病やパーキンソン病では病的タンパク質の蓄積や神経細胞脱落が起こっていても神経症状を発現しない発症前の時期（前駆期）が長く、発症段階では既に神経細胞・神経機能喪失が進み治療効果が限定されることへの対策として、⑥時間軸を意識した発症前の病態と自然歴の解明・超早期診断方法の開発・先制治療あるいは予防戦略の開発を行って、生涯にわたる脳の健康をめざす。

この目的の達成の為には、リソースや解析設備などの研究基盤の整備と、それを推進する人材の育成が急務である。技術的革新に伴い得られるデータが巨大化しており、それらを扱う、脳神経疾患に精通した情報・数理学者、また臨床研究を推進できる生物統計学者、さらにそれらの研究基盤を支える支援スタッフの育成ならびに、そのような研究者が活躍できる経済的環境整備が急務である。また、2018 年に施行された「医療分野の研究開発に資するための匿名加工医療情報に関する法律（次世代医療基盤法）」により、カルテ情報を含む医療情報を利活用した研究を円滑に行う環境が整備されつつあり、これを生かした脳神経疾患研究を今後推進していく必要がある。

以下に、特に整備すべき基盤を挙げる。各論 II（方法論）とは一部重複するが、画像研究、動物モデルなど方法論についての詳細はそちらを参照していただきたい。



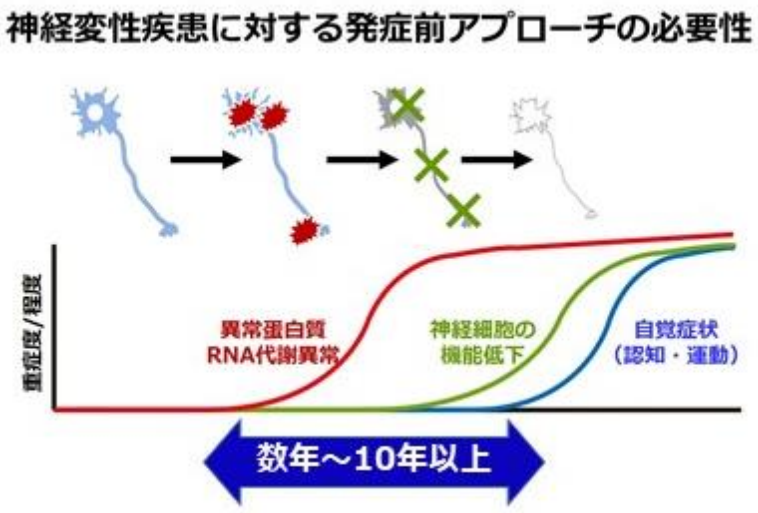
A. 多階層オミックス解析拠点の確立

近年の分析技術の進歩にはめざましいものがあり、ゲノム、RNA、タンパク質、代謝物質など、膨大なデータを対象とするいわゆるオミックス解析技術が進んでおり、これら多階層オミックスを統合・連結したマルチオミックスやトランスオミックスの時代へと進んでいる。こうした解析技術は、脳神経疾患の発症機構の解明において今後ますます重要な役割を果たすと期待される。この解析は、大規模機器を必要とし、情報学、数理学、計算科学、物理学などを駆使することのできる研究者と病態生物学と数理科学の双方に精通してプロジェクトを率いることができる PI の人材養成が必要不可欠である。また、技術革新のスピードも速いため、拠点を整備し、これらをネットワーク化する必要がある。さらに、国際共同研究への対応も十分な議論を踏まえ推進する必要がある。これらのデータの解析には AI、スーパ

ーコンピュータ、量子コンピュータなどの先進技術を用いたバイオインフォマティクス解析技術が不可欠である。現在は腫瘍や遺伝研究でゲノム解析を行うバイオインフォマティシャンの活躍が目立つが、脳神経疾患分野でも、これを扱う人材の育成と導入が急務である。

B. 発症前・早期診断と先制治療の開発

脳神経疾患の病態解明は、1990 年代の「Decade of Brain」に米国をはじめ国際的に研究が進み、多くの遺伝性疾患の原因が同定され、マウスモデルの開発やそれによる分子レベルでの病態解明へとつながった。特にアルツハイマー病を初めとする神経変性疾患については、異常タンパク質の蓄積やその下流で生じる神経細胞障害の病態が明らかとなり、それらに対する DMT のトランスレーショナルリサーチへと展開した。しかし、これまでに神経変性疾患の動物モデルを用いた基礎研究（前臨床試験）で病態を抑止することが示された薬剤の多くが、臨床試験では期待された効果を示さず、遺伝子変異による機能喪失に基づく変性病態に対する遺伝子治療などの補充療法以外に、治療法として確立されたものは現在のところ乏しい。すなわち、基礎研究の成果がそのまま臨床に還元されない状況にあり、治療法開発の過程における基礎と臨床の隔たり（死の谷）が大きな問題となってきている。そのもっとも重要な原因として、神経変性の病態が症状の発症よりもかなり以前から始まっていることが明らかとなっている。すなわち、認知症や運動機能障害といった神経症状が出現した時点ではすでに分子レベルでの病態が進んでおり、その後に DMT を開始しても症状を改善することはできないということである。このため、欧米では遺伝性神経変性疾患（アルツハイマー病やハンチントン病、脊髄小脳変性症など）の遺伝子保有者（発症前キャリア）を対象としたコホート研究が進められており、発症前・早期治療実現に向けた検討が進んでいる。すでに SMA では、未発症乳児にアンチセンス核酸を投与することにより著しい有効性が得られており、新生児スクリーニングに基づく発症前治療が進められている。一方で孤発例に対してはバイオマーカーによる早期診断技術の開発が進んでいる。最も進み、アミロイドβ抗体医薬品が承認されたアルツハイマー病では、病態指標分子であるアミロイドβやタウを PET （ポジトロン断層法）や血液で検出することが可能となっており、こうした技術はαシヌクレイノパチーやタウオパチーなどの他の脳神経疾患にも拡大・普及しつつある。こうした研究を支えるためには、ゲノムやバイオマーカー（画像、血液）に関する研究人材、設備リソースの拡充が必要である。



C. 患者レジストリの整備と大規模リソース収集拠点の確立

オミックス解析技術をヒトの疾患の研究に最大限に生かすためには、詳細な臨床情報に紐付けられた、生体試料、リソースが何よりも重要となる。臨床情報、血液、細胞（iPS 細胞を含む）、ゲノム、脳脊髄液などのバイオリソースの収集が必要である。世界で最も普及している MRI や核医学画像の標準化と、統合的解析に資するデータ取得体制の整備も重要である。また、疾患の進行を推し量るためには、経時的な追跡が重要である。患者数や観察期間などが限られる治験・臨床試験のみで得られるエビデンスは限定的となる可能性がある。また、ロボットリハビリや呼吸、栄養への介入など、ランダム化比較試験が困難な介入の検証も求められる。実臨床下（リアルワールド）での情報収集を、長期追跡が可能な大規模患者レジストリにより行う体制整備が強く求められる。我が国では筋ジストロフィーのレジストリ（Remudy）や ALS のレジストリ（JaCALS）などレジストリ研究が進んでおり、今後も CIN（clinical innovation network）とも連動して推進していくことが重要である。さらに、希少疾患であるため、リソース拠点を整備し、全国から一定の方法で収集する必要がある。提供施設のプロフィットを保証しつつ、リソースの分配の優先度、公平性を担保する仕組みを確立し、研究者が広く活用できるシステムを構築する必要がある。また、難病法の制定に伴い難病政策が実現したが、臨床調査個人票などの診療リソースのデータベース化が進んでいないことが、医療の充実や研究の進展の阻害要因となっている。レセプト情報など同様、National Database（NDB）としての利活用が望まれる。

D. 疾患研究拠点の整備

脳神経疾患は膨大であり、多くの脳神経疾患の研究を一つの研究室で行うことは困難である。また、わが国のアカデミアの課題としては、近年、国立大学の独立行政法人化、卒後臨床研修必修化、新専門医制度の導入など大きな変化があり、さらに 2024 年 4 月から「医師の働き方改革」も開始され、診療・教育の負担の増大による研究力の低下があげられる。実際、過去 10 年間、わが国からの医学研究の論文

発表が先進国の中で例外的に減少している。この状況下で研究力の復活のためには疾患毎の研究拠点を重点的に整備し、十分な人員を配置して、それらをネットワークで結び、各疾患研究で得られた成果を他の類似疾患の研究に積極的に活用し、多くの疾患が遅滞なく研究発展の恩恵を得られるようにすることが必要である。これらの研究拠点が、さらに最近進歩が著しい人間工学や情報学（機械学習）などの分野と連携を深めることで、世界的競争力の高い研究拠点が整備されると考えられる。

日本神経学会では、すでに疾患領域毎にセクションを設け、近年、その整備を充実させ、学術研究や診療向上に寄与する体制を構築している。また、わが国には複数の類似疾患を扱う厚生労働省主体の班研究組織があり、各疾患について研究拠点を決め重点的に整備することで、従来の臨床研究班ならびに疾患基礎研究者などと協力して疾患研究拠点形成に向けた司令塔の役割を果たすことが可能である。さらに、神経変性疾患については、アルツハイマー病、パーキンソン病、脊髄小脳変性症、ALS などで疾患研究コホートが形成されつつあり、整備方針が決定されれば、疾患研究拠点の形成に向けた迅速な対応が可能である。

E. 治験・特定臨床研究推進体制の整備

発症機構が分子レベルで解明され、治療の標的分子が同定され、開発候補薬物（シーズ）が発見された後の研究もきわめて重要である。脳神経疾患には認知症、頭痛、脳卒中、てんかんなど頻度の高い疾患が多い一方で、希少疾患も多いが、最近は希少疾患の治療薬開発に対する優遇制度も整備され、企業の関心は高まってきている。これには希少疾患の病態がコモンな疾患と共通している場合がしばしばあり、希少疾患の治療法開発から、より広範な疾患の治療開発に応用可能なブレークスルーが得られる期待があるためである。このような背景から、アカデミアと企業の連携をさらに強化すべきである。しかし「死の谷」と言われるように、実用化に至らない創薬研究が多く存在する。よって、膨大な数のシーズを創薬開発につなぐ仕組みを構築する必要がある。臨床試験・治験などの臨床研究の推進については、わが国でも ARO（academic research organization）など治験の実施体制の強化が進められてきており、かなり改善している。脳神経疾患の中には、SBMA に対するリュープロレリン酢酸塩、ミトコンドリア病（MELAS）に対するタウリン、POEMS 症候群（クロウ・深瀬症候群）に対するサリドマイド、視神経脊髄炎スペクトラム障害に対するリツキシマブ、縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー（GNE ミオパチー）に対するアセノイラミン酸など、医師主導治験により治療の実用化が実現したものが多く、脳神経疾患や認知症性疾患に特化した支援体制のさらなる充実が望まれる。また、2019 年 4 月から臨床研究法が施行され、法規制のもとに特定臨床研究として厳密に遂行することが求められている。アカデミア発の研究を臨床応用するためには、この基準に対応しうる体制を ARO とも連携して整備していく必要がある。

F. 神経機能「再生」治療の実現

各種幹細胞、iPS細胞を活用した、細胞・組織移植再生治療は、様々な脳神経疾患の治療法としてきわめて重要である。これまでの研究で高い障壁であった、免疫原性・拒絶反応と胚性幹細胞に関わる倫

理的問題はiPS細胞の活用で克服が可能となり、移植治療は大きな発展が期待される。例えば、パーキンソン病では、すでにヒトにおいて胎児神経組織などの移植治療の経験があり、一定の成果が得られている。わが国でも軽・中等度症例を対象としてiPS細胞由来ドパミン前駆細胞移植の臨床試験が開始されており、将来の臨床応用が期待されている。また、栄養因子供給・抗炎症作用を有するグリア細胞移植などのアプローチも、選択肢の一つである。さらに、今後、特定の神経回路・ネットワークの再構築方法の確立が必要である。脊髄小脳変性症、ALS、脳梗塞など多くの脳神経疾患がその対象になる。一見不可能にみえる膨大なシナプスのきわめて精緻かつ複雑な再生も微小環境を活用すれば可能になるかもしれない。事実、試験管内での眼球、下垂体など自己組織化技術を用いた神経組織誘導などの成功は、その実現性が十分あることを示唆している。前述の脳神経疾患研究拠点として脳神経疾患の再生治療研究を行う拠点が整備され、iPS細胞研究拠点とネットワークを構成して研究が進められている。国際的にも競争の激しい分野であるからこそ、脳科学研究の伝統と実績のあるわが国で、この最も高度の技術を要する神経組織の再生治療研究を重点的に推進することは、再生医学研究においても世界のトップを維持しさらに前進することに大きく貢献すると思われる。

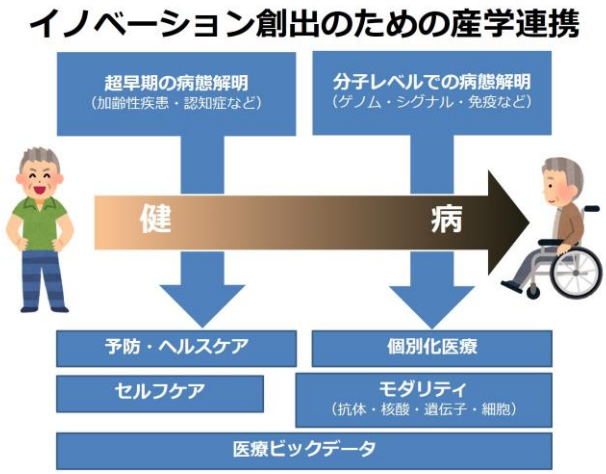
G. 新規モダリティ治療研究の推進

脳神経疾患には、多数の遺伝性疾患が含まれる。変異遺伝子が毒性を獲得する、または機能を喪失することが病態機序として想定される遺伝性疾患では、原因となる変異遺伝子の発現を選択的に介入することができれば、疾患発症の予防や進行を抑制できる可能性が高い。近年、遺伝子発現制御機構の解明が急速に進行し、これを利用した RNA 制御治療（RNA-modulating Therapeutics）は、多くの脳神経疾患で新規の治療法になりうる。これには、アンチセンス核酸（ASO）、siRNA、アプタマーRNA、加えていくつかの新規の核酸医薬が開発されている。2023 年 4 月に米国で，SOD1 遺伝子変異による家族性 ALS に対し，SOD1 mRNA を標的にして分解に導く ASO であるトフェルセンが承認された。ハンチンチン産生を抑制するよう設計された ASO であるトミネルセンを用いたハンチントン病に対する治験も行われた。さらに核酸医薬のデリバリーにも大きな進歩がある。実際に SMA に対する ASO は日米欧の規制当局で承認され、特に小児例では劇的な効果を挙げている。デュシェンヌ型筋ジストロフィーのモルフォリノや家族性アミロイドポリニューロパチーの siRNA も実用され、臨床で使用されるようになった。特に後者は変性疾患の症状を改善させるという前例のない効果が臨床試験で実証されている。ALS、ハンチントン病、筋強直性ジストロフィー、脊髄小脳変性症などに対しても、ASO などの核酸医薬を用いた治験が開始されている。また、アデノ随伴ウイルス（AAV）ベクターなどを用いた遺伝子治療の開発も急速に進んでいる。すでに SMA 小児例に対する AAV を用いた遺伝子治療が米国および日本でも上市されている。なお、SMA では不可逆的な運動ニューロンの喪失や疾患進行の抑制のため早期治療介入が重要とされており、発症例のみならず未発症例であっても遺伝子検査により SMA と診断されれば発症前投与が可能である。わが国ではパーキンソン病の Aromatic l-amino acid decarboxylase（AADC）遺伝子を用いた臨床試験が開始され、ALS や遺伝性脊髄小脳変性症に対する遺伝子治療の臨

床応用が計画されている。また、より多数を占める孤発性・非遺伝性疾患についても、分子機構が明らかとなれば、それを制御する遺伝子治療の可能性がある。遺伝子治療研究は脳神経疾患克服のための重要な分野であり、国際的に競争が激化している核酸医薬産業との連携を含めて、研究拠点の重点整備が必要である。将来的には、CRISPR/Cas9 システムを用いた原因遺伝子変異の修復治療や、子宮内での遺伝子治療なども考えられ、究極の治療法の一つといえる。

H. イノベーション創造のための産官学連携

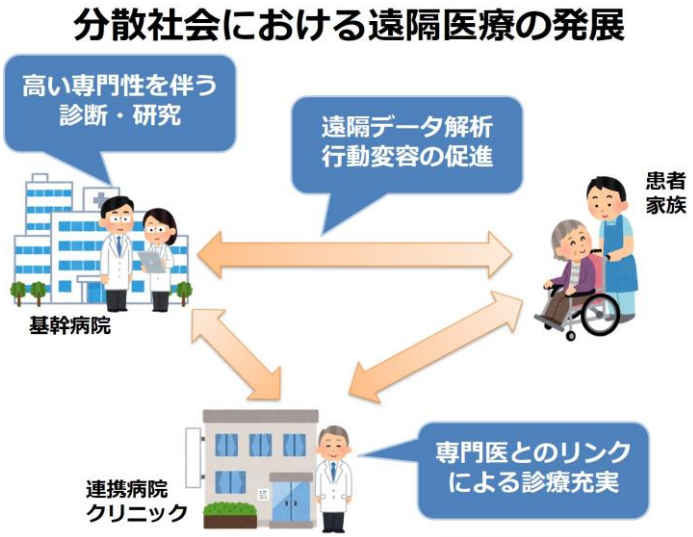
1980 年代までの創薬は糖尿病、高血圧、脂質異常症などの生活習慣病に対するブロックバスターの開発によりその最盛期を迎えたが、その後脳神経疾患に代表される希少・難治性疾患に対する治療法開発へとビジネスモデルが大きくシフトして現在に至っている。さらに、その動きは発症前の段階における予防的治療の開発へと展開しつつある。こうした動きは、電子カルテデータやスマートフォン・ウェアラブルデバイスなどを用いたビッグデータの解析ならびにそれに基づく行動選択への介入へとつながりつつある。アルツハイマー病において認知症発症の 20 年以上前から脳のアミロイド沈着が始まっていることが知られているように、脳神経内科領域はこうした「未病」に対する対策が極めて重要であり、そのためにはバイオマーカー開発や薬物的および非薬物的予防介入法の開発を、産学連携で進めていく必要がある。近年 AMED をはじめとする公的機関がマッチングファンドを積極的に導入しており、アカデミアにおいても産学共同研究の推進、起業（スタートアップ）の活性化、アントレプレナーシップ教育など、産学連携に対する取り組みが加速的に進んでおり、脳神経内科領域でもこうした取り組みを活性化させる必要がある。



I. ポストコロナ社会における脳神経疾患の診療と研究

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）のパンデミックを経験し、社会は大きく変わろうとしている。特に感染予防のために拡大する物理的距離をサイバー空間で埋めることにより、個人、集団、都市の機能分散による「分散社会」の到来が予測されている。こうした分散社会は、内閣府の Society 5.0 に

基づくスマートシティ構想あるいは第 5 次環境基本計画（環境省）の地域循環共生圏とも合致し、5G の整備にともない、今後さらに加速すると思われる。分散社会は感染症対策のみならず、防災、過疎化対策、環境保全、新たな産業創成と既存産業の活性化、ひいては日本社会の国際競争力の向上の面で極めて重要であるが、情報・医療・教育・文化という側面では実現に向けた多くの課題が残されている。COVID-19 対策の一環で一般化しつつある遠隔医療は、分散社会の実現推進のために欠くべからざる社会基盤であり、Society 5.0 構想にもあるように医療情報と AI との連結により、疾患の診断・治療あるいは医学研究を大きく変革する可能性が高い。一方、ソーシャルディスタンスが終わり、対面の診療や研究の重要性も再認識されている。今後メタバースや Web3 の普及による IT 環境の革新も予想され、脳神経疾患に対するバイオマーカー開発などの研究応用、診療連携システムの高度化に向けて、行政との連動によるスマートホスピタルによる対面医療の充実とともにスマート医療の社会実装が必要である。



J. 脳神経疾患の倫理的・法的・社会的課題（Ethical, Legal and Social Issues：ELSI）

他の疾患と同様、脳神経疾患についても医療倫理や研究倫理が重要であることは論を俟たないが、疾患特異的な課題があることを把握する必要がある。神経難病では、胃ろう、人工呼吸、苦痛緩和などを必要とする場合があり、アドバンス・ケア・プランニングの充実、終末期医療における shared decision making や認知症ケアにおける意思決定能力の低下への配慮など、疾患背景を踏まえて対応すべき事例が多く存在する。さらに、遺伝性疾患や認知症の先制治療に伴う発症前診断・リスク評価には遺伝カウンセリングを含む倫理的配慮が不可欠であり、着床前診断など生殖医療への対応も重要である。これらの課題には多職種連携と超学際的対応が必須であるとともに、研究への患者・市民参画（Patient and Public Involvement：PPI）の推進も重要である。

（5）脳・神経・筋疾患克服へのロードマップ

2020－2030	*2030－2040*
孤発性・common disease の克服	**認知・運動障害なき健康寿命 100 歳を達成**
遺伝性神経難病の遺伝子治療法開発	遺伝性神経難病の早期治療実用化
孤発性神経難病の遺伝子寄与の解明	孤発性神経難病の治療法実用化
認知症、運動異常症、ALS などの発症前・早期診断法の開発	認知症、運動異常症、ALS などの治療薬の実用化、先制医療の実用化
神経系悪性腫瘍の分子機構の解明	神経系悪性腫瘍の遺伝子治療・抗体治療
脳卒中の脳血管病変進展機序の解明	脳卒中の血管病変進展抑止候補薬の開発
白質脳症のバイオマーカー・自然歴の同定	白質脳症の発症機序の解明・治療法開発
片頭痛の発症機序の解明・治療法開発	片頭痛のプレシジョン・メディシンの確立
てんかんの発症機序・難治化の解明、抗てんかん原性薬の開発	てんかんのプレシジョン・メディシンの確立
多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害の診断・予後予測バイオマーカー同定・早期治療法開発	多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害のテーラーメイド根本治療・先制医療の法開発
自己免疫性末梢神経障害の発症機序の解明	自己免疫性末梢神経障害の新規治療法開発
単純神経再生治療法の開発（回路再生なし）	神経回路再生技術の開発
主要脳神経疾患におけるニューロモデュレーションの確立	BMI 活用ニューロモデュレーションの開発
脳神経疾患における神経回路異常の解明	神経回路を標的とした脳神経疾患の新規治療法開発

３．各論 I（方法論別）

（１）遺伝子・ゲノム医学

A. 背景

脳神経疾患の克服を実現するためには、疾患の進行を防ぐ治療法の開発が必要で、そのためには、発症機構を解明し、それに対し効果的に介入する治療法の実現が何よりも望まれる。しかし、1980 年代以前は、疫学的所見、臨床症候・経過、病理所見などを記述する研究が中心であり、その本態に迫ることはできていなかった。この壁を突き破ったのは遺伝性の神経変性疾患に対する分子遺伝学によるアプローチである。1983 年にハンチントン病の遺伝子座が解明され、1993 年にその病因遺伝子が解明された。この成功を契機として、ポジショナルクローニングにより多くの遺伝性脳神経疾患の病因遺伝子が解明され、その知見に基づき、*in vitro* 研究、細胞モデルを用いた研究、動物モデルの作出などにより、病態機序の解明が飛躍的に発展した。その成果により、SBMA や遠位型ミオパチーでは、病態機序に直接介入する治療法研究が発展し、医師主導治験が行われ、薬事承認に至っている。現在は、次世代シーケンサーと呼ばれる高スループット・シーケンサーによる解析が実用化され、従来の解析では困難であった小家系でも遺伝子変異が同定されてきている。

一方、孤発性の脳神経疾患は、複数の遺伝的要因と複数の環境要因とが関与して発症すると考えられている。この場合も臨床遺伝学的なエビデンスのある遺伝的要因の解明がまず目標となる。2000 年代になって、DNA マイクロアレイの技術が実用化され、DNA 多型、特に一塩基多型について、網羅的解析が可能となった。当初は、孤発性疾患の疾患感受性遺伝子は、よく見られる多型に関係すると考えられ、健常者集団で 5%以上の頻度で存在する一塩基多型をゲノムワイドに解析するゲノムワイド関連解析（genome-wide association study, GWAS）が行われてきた。しかし、実際、GWAS により見いだされた疾患感受性遺伝子の影響度は小さく、病態機序全体の解明には至っていない。これより、影響度の大きい遺伝子変化（variation）は、実は低頻度のものである（rare variant）と考えられるようになり、次世代シーケンサーによる解析に期待が高まっている。

B. ゲノム医学研究

前述のように、次世代シーケンサーが実用化されたことによって、遺伝性脳神経疾患、孤発性脳神経疾患の発症機構の解明が発展しつつあり、特に多因子疾患である孤発性脳神経疾患においては、それぞれの患者において発症ならびに疾患の進展に関わる分子病態機序は、従来考えられていたより多様であることが解ってきた。オバマ元大統領が 2015 年の年頭教書演説において Precision Medicine Initiative の重要性を述べたことに象徴されるように、個々の病態ごとの治療法の確立ならびに予防医療の提供が、目指すべきものであるという考えが台頭している。このような研究戦略と実用化は、がんとならんで神経難病を含む希少疾患において活発化している。今後、実際の臨床現場においても、ゲノム解析の果たすべき役割は大きくなり、診断や治療法の選択などの飛躍的な質の向上がもたらされることが期待されている。

B1. 遺伝性脳神経疾患のゲノム医学研究の推進

遺伝性疾患の病因遺伝子の解明のための研究パラダイムすなわちポジショナルクローニングは既に十分確立されており、多くの原因遺伝子が発見された。遺伝性脳神経疾患は、臨床症候はもちろん、各疾患に特徴的な封入体（タンパク質凝集体など）を含め神経病理学所見も孤発性脳神経疾患と共通している疾患が存在するため、遺伝性疾患の分子病態の解明は、孤発性疾患の分子病態の解明にも大きく貢献するものと期待されている。遺伝性疾患は、単一遺伝子の変異で病態機序全体が理解できることから、病態機序研究においては非常に有力であり、病態モデルの作出などを通して治療法開発も進展する。

しかし、家系が小さく、また症例が少なく、未だ病因遺伝子が見いだされていない遺伝性脳神経疾患は少なからず存在する。これらの疾患に対しても、次世代シーケンサーの実用化により全ゲノム配列の解析が可能になり、その結果、病因遺伝子の解明が可能となった。この成果として、これまで神経変性疾患でよく知られているタンパク質の異常凝集とは全く異なる病態機序として、非翻訳領域に存在する反復配列の異常伸長が発症原因になっている疾患が数多く見いだされている。我が国においても、希少疾患の調査、集積を行い、本研究を推進する必要がある。この研究を推進するためには、①次世代シーケンサー解析拠点の整備、②希少な遺伝性疾患家系の丹念なリソース集積と臨床情報の解析、③国際共同研究が重要となってくる。

B2. 孤発性脳神経疾患のゲノム医学研究の推進

また、多くの孤発性疾患は、複数の遺伝的要因と複数の環境要因とが関与して発症すると考えられている。この場合も臨床遺伝学的なエビデンスのある遺伝的要因の解明がまず目標となる。孤発性疾患の病因解明には、低頻度の variation に注目して解析することが特に有用であると考えられ、次世代シーケンサーによる解析は極めて有効である。この解析には、膨大な数の孤発性脳神経疾患症例および健常者集団の解析が必要となる。しかし、神経変性疾患においては、生活習慣病などで必要とされる解析規模と比較すると、1,000～10,000 名程度の解析で可能であり、相対的に少ないという利点がある。この理由としては，脳神経疾患の発生頻度が生活習慣病などに比較して少なく、また遺伝的要因の関与が強く示されていることがあげられる。このため、低頻度 variation に着目したゲノム配列解析を適用する疾患群としては、脳神経疾患は最適であると考えられる。パーキンソン病における glucocerebrosidase、多系統萎縮症における coenzyme Q2 の発見はそれを裏付けている。また、環境要因については、その影響を分子レベルで解析する事が必要であり、エピゲノムや体細胞変異を含めた遺伝子発現変化の解析も有用と思われる。これにも次世代シーケンサーによる解析が期待される。

しかし、次世代シーケンサーによる解析費用は依然として高額で、長期間に継続が可能な大型研究として位置づけ、次の点を推進する必要がある。①全国規模で大規模な症例・対照の臨床情報、ゲノムリソースの収集、②大規模ゲノム解析が可能な研究拠点の整備、③国際共同研究が必須となる。このような多額の公的研究資金を必要とする大規模研究に関しては、難病に関するゲノム医療の推進施策と連動して、収集されたリソース・ゲノム情報などを研究者コミュニティーが広く活用できるようにし研究の

活性化を計るとともに、国民や社会の理解を得るようアウトリーチ活動も積極的に行うことが重要である。

（2）疫学研究・臨床研究

脳神経疾患の有病率や実態把握と共に、診断法の確立とバイオマーカー開発、発症や進行に関連する危険因子の解明や治療法の開発、さらに、予防・ケア・介護の展開に向けて、疫学研究・臨床研究は不可欠である。近年、脳神経疾患に限らず医学の広い分野で、UK Biobank に代表される大規模な公開データを用いた研究が世界的に主流となっている。脳神経疾患には、脳卒中、認知症、頭痛などのように頻度が高くて患者数の多い疾患も多く、一方、頻度は比較的低いが介護度の高い、いわゆる神経難病も少なくない。急性期から慢性期までの幅広い脳神経疾患について、それぞれの疾患の特性、症例収集の進め方やその診療状況などに配慮しながら、疫学研究・臨床研究を進めていくことが必要である。我が国においては、認知症、脳卒中などの比較的頻度の高い脳神経疾患に関しては縦断的疫学データベースの構築が行われており、頻度の低い神経難病に関しては難治性疾患政策研究事業による班研究などが成果をあげている。しかし、欧米に比較して高精度の縦断的疫学研究が少ない。縦断的研究により、初めて脳神経疾患の進行や予後に関する危険因子の解明、予防・治療法の開発やその評価や効果の検証などの実施が期待され、遺伝子・画像やバイオリソース研究、さらに、神経病理学的研究などとも関連付けた研究が展開できるようになる。さらに、予防や治療法の開発に向けて発展しつつある基礎研究の臨床展開も行われ、介入試験などの臨床研究の一層の展開も求められている。新たに薬事承認された治療法の長期の有効性・安全性に関するリアルワールドデータの収集も極めて重要である。このためには、それを応用可能なレジストリの構築が必須である。自己抗体や遺伝子検査など、診断に有用な検査が保険収載されて臨床現場に広がっていく事も、幅広いデータ疫学調査の一助となると考える。

また、神経変性疾患では、臨床症状の発症前から生化学的・病理学的変化が進行していると考えられるようになっており、今後は発症早期および発症前も視野に入れた臨床研究を進めていく必要がある。事実、欧米ではハンチントン病や遺伝性アルツハイマー病、遺伝性脊髄小脳変性症などの保因者の大規模レジストリを用いたコホート研究が進んでおり、それに基づいて発症前の先制医療の臨床試験が行われている。我が国でもこのような研究を推進するための研究体制の維持と整備が急務であり、遺伝カウンセリング人材の充実と PPI の推進が必要である。また、コホートから得られるデータやサンプルのシェアリングもこれまで以上に進めていく必要がある。

（3）トランスレーショナルリサーチ

脳神経疾患の研究において解決されていない重要課題の一つは、神経変性疾患などにおける病態過程そのものを抑止しようとする治療法の開発である。従来の神経変性患の治療薬のほとんどは神経伝達物質などの補充を目的としたものであり、こうした治療法は神経症状の緩和には役立つものの、疾患の本質そのものには介入できないという欠点がある。近年様々な脳神経疾患の分子病態が明らかとなり、そ

れをターゲットとした治療薬の開発が急速に進められており、根本的治療として大きな期待を寄せられている。

しかし、現在のところ、動物モデルでは成功しても、治験で成功した事例は多くなく、また治療標的の同定から治療薬の合成、非臨床における安全性・有効性の解析から臨床試験へと、極めて長い時間がかかることもボトルネックとなっている。こうした困難を乗り越えるには、革新的な手法・概念を導入した研究が必要である。例えば、霊長類などよりヒトに近いモデル動物の開発や、患者由来iPS細胞を用いた病態解明と創薬、有効性評価の指標となるバイオマーカーの開発などが必要と考えられる。脳病理やコホートを活用した回路の分子基盤に迫るトランスレーショナルリサーチも重要である。また、短期試験によるバイオマーカー評価と長期試験による臨床指標評価とを組み合わせるなど、従来の悪性腫瘍や生活習慣病などに対する治験とは異なる脳神経疾患に特化した開発・承認のストラテジーを規制当局とも協議して確立していくことが重要である。このためにはわが国全体として規制科学（レギュラトリー・サイエンス）、トランスレーショナルリサーチの拡充を図る必要があり、その一環として脳神経疾患に関わるトランスレーショナルリサーチ研究拠点の整備を行う。

さらに、神経変性の時間的特性、すなわち神経症状の発症に20～30年以上先行して分子レベルでの変化が生じていることを踏まえ、発症前の先制医療を開発する必要がある。すなわち、遺伝性神経難病の未発症保因者や、パーキンソン病におけるREM期睡眠行動異常症のように神経変性疾患のリスク因子を有する者に対し、予防的に介入する治療法を開発・実用化する必要がある。すでにアルツハイマー病やパーキンソン病などの発症前～超早期のコホートが構築されており、これらを先制治療研究に生かしていく試みが始まりつつある。我が国では世界的にもトップレベルの健康診断制度があり、今後はそれを生かした発症前臨床研究を推進することが重要である。

（4）バイオリソース

脳神経疾患の克服には、臨床情報を加味した死後脳を含めたバイオリソースの系統的、統合的、大規模集積拠点の整備と統合ネットワークの構築は不可欠であり、臨床、基礎研究を推進する原動力となる。欧米では国家戦略としてバイオリソースの構築が推進され、英国では UK Brain Bank Network という統合データベースにより 15000 症例の脳組織が登録され、5000 症例がコマーシャルに利活用可能となっている。我が国においても、日本ブレインバンクネット（JBBN：Japan Brain Bank Net）が平成 28 年に日本医療研究開発機構の支援を受けて設立され、国内主要 8 ブレインバンクが連携して共同運用するネットワーク型ブレインバンクが構築されており、2024 年 3 月現在 2171 例の症例が登録されている。このようにリソースネットワークの整備が進んでいる領域がある一方で、多くの領域では依然として個別の脳神経内科学ならびに神経病理学教室の自助努力で、バイオリソースの蓄積が行われているのが実情である。これらのリソースは、臨床情報に信頼性がある、画像情報が充実している、病理情報が確実である、iPS 細胞樹立可能であるなどの国際的優位性を持つ。しかし、収集情報が各組織において統一化されておらず、情報が統合されていない。さらに個別研究の大きな問題点は、研究期間・資金の

終了や研究代表者の異動などの理由により個別研究で収集されたリソースが死蔵され利活用が滞ることである。今後、統一された基準で収集され継続的に利活用可能なバイオリソースネットワークの確立が急務である。これは、今後の疫学研究、病態研究、介入研究の成否に直結する。収集する情報、検体、収集方法、診断方法、保存方法などを共通化し、データベースを構築し、利用者の窓口を一本化し、公平で幅広いリソース活用を推進することが必要であり、これにより貴重なバイオリソースを効率的に活用することが可能となる。学会と公的機関の連携によりオールジャパン体制の構築を計り、既存組織を組織化あるいは新たな組織を構築するなど強力なサポートのもとに発展させる必要がある。さらに近年、剖検取得率の低下という深刻な問題もある。前述の JBBN では剖検の生前登録システムを運用している。神経難病の克服のためには、このようなアプローチが必須であることを啓発し、事前登録を含め、それを維持する仕組みの確立が急務である。これらは短期的な成果の出るものでは無いため、従来型の研究資金とは別に恒久的な研究資金を獲得できる仕組みを確立し行うべきである。バイオリソースは企業における研究開発にとっても必要不可欠であり、今後産学連携の推進による持続可能なバイオバンクシステムを構築していく必要がある。

（5）動物モデル

従来の、線虫、ショウジョウバエ、魚類、齧歯類などを用いたモデルは、各々のモデル動物の利点を生かし、今後も推進する必要がある。例えば、全ライフステージを通じた精神・神経疾患のメカニズムを解明するには、比較的寿命の短い動物モデルが適している。

一方、ヒトの脳神経疾患の治療に応用可能な動物モデルの開発が切望されている。しかし、齧歯類を初めとする今までのモデルは、ヒトの治療への応用に関し、様々な問題の存在が露わになっている。まず精神活動・高次脳機能のみならず、運動系まで、齧歯類とヒトでは大きく異なる。さらに、血管系、免疫系、遺伝子やその制御系まで、その違いは枚挙に暇がない。これらの差異は、治療を考える上で、大きな障害となっている。よって、現在の疾患モデルを用いるにあたっては、これらの相異を念頭に、そのモデルの限界を理解し、目的を絞り解析する必要がある。

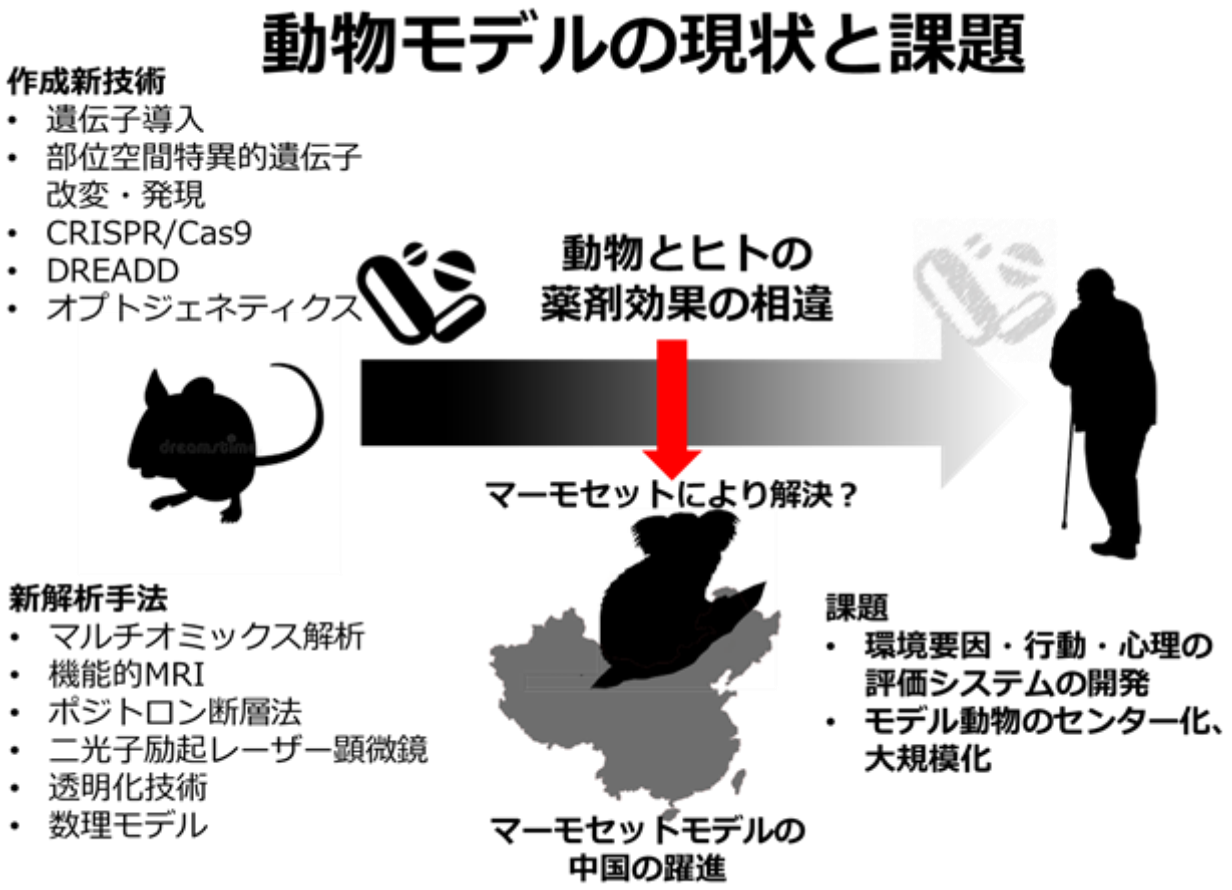
これらのモデルで得られた成果と、実際のヒトの治療研究の間にあるミッシング・リンクを繋げるためには、霊長類を用いた研究が重要である。日本ではコモン・マーモセットを用いた遺伝子改変モデルによる病態・治療研究が推進され、世界に先駆けて脊髄小脳失調症３型の遺伝子改変マーモットセットの樹立に成功した。しかし、霊長類モデルでは、倫理面での規制が厳しい欧米を尻目に、近年、中国が、量的・質的に、その存在感を増している。わが国でも、霊長類の疾患モデルのセンター化の可能性を含み、量・質ともに、危機感をもって整備する必要がある。

また、近年、脳神経系疾患への、環境要因の寄与に注目が集められている。これら環境要因には、腸内細菌叢、日内変動、睡眠、運動などがある。これら環境要因の影響を明らかとするには、まず動物にて、環境要因をコントロールする方法の確立、設備、施設の整備が必要である。

モデル動物の遺伝子改変技術では、遺伝子導入技術、部位空間特異的な遺伝子改変・発現技術、

CRISPR/Cas9 システムを用いたゲノム編集技術、二光子顕微鏡と Ca イメージングによる神経回路解析、DREADD やオプトジェネティクスによる選択的回路活性化方法など、目覚ましい進歩がある。また神経変性疾患領域では、異常タンパク質の伝播仮説に基づくモデル形成が進み、わが国も重要な発信をしている。今後これらの技術を標準化し、利用するため、モデル動物開発・維持・供給研究拠点の整備が必要である。さらに、研究成果産物の、より開かれたバンク化を推進し、広く研究者コミュニティーが利用できる体制整備が重要である。

モデル動物の解析方法としては、マルチオミックス網羅的解析が主流となり、データ量が爆発的に増大している。また、機能的 MRI（fMRI）やポジトロン断層法（positron emission tomography：PET）といった画像解析、二光子励起レーザー顕微鏡、透明化技術などの新技術による解析も目立っている。これらの解析には数理モデル、AI の導入が必要であり、応用数学者の疾患病態研究領域への参入、人材育成を推進する必要がある。さらに、齧歯類、霊長類などの行動・心理学的評価法の確立、その人材育成も必要である。



（6）核酸医薬・遺伝子治療

神経筋疾患の病態における RNA 制御機構の解明に伴い、RNA 制御治療薬としての核酸医薬は、多くの神経筋疾患に対する革新的な治療法として開発が急速に進んでいる。神経変性疾患に対する最初の

DMT が、2017 年に脊髄性筋萎縮症（SMA）を対象としたアンチセンス核酸（ヌシネルセン）によって達成されたことは脳神経内科に大きなブレイクスルーをもたらした。また、ATTRv アミロイドーシスを対象とした siRNA 薬として、2019 年にパティシランが、2022 年にブトリシランが承認された。さらに、デュシェンヌ型筋ジストロフィーを対象としたスプライシング制御型アンチセンス核酸（ビルトラルセン）が 2020 年に承認され、日本発の初めての核酸医薬となった。2020 年には、アデノ随伴ウイルスベクターによる遺伝子治療薬オナセムノゲンアベパルボベク（ゾルゲンスマ®□）が、遺伝子診断を受けた未発症例を含め SMA に対して承認された。2023 年には、SOD1 遺伝子変異を有する筋萎縮性側索硬化症に対して、アンチセンス核酸（トフェルセン）が米国 FDA に承認された（日本では未承認）。

mRNA ワクチンは、COVID-19 に対する開発が急速に進み、全世界の感染拡大阻止に大きく貢献した。また、アンチセンス核酸、siRNA、mRNA 医薬以外にもマイクロ RNA 関連医薬、アプタマー、デコイ、ベイト、CpG オリゴ、など核酸医薬の新規のモダリティも次々に開発されており、その標的分子制御の様式や応用性は幅広く、神経変性疾患、筋疾患、ウイルス感染症、神経免疫疾患、虚血性疾患、腫瘍性疾患など多様な神経筋疾患を対象とした研究開発が進行している。

核酸医薬は、分子設計から開発品の選定まで他のモダリティと比較して、速やかに進めることが可能であり、COVID-19 に対する mRNA ワクチンが短期間で開発されたことからも証明された。最近注目を浴びた事例として、神経細胞内セロイドリポフスチン症の 6 歳の少女に対して、カスタムメイドのスプライシング制御核酸（milasen）が開発され、2018 年に FDA に承認されたことが挙げられる。究極のカスタムメイド治療薬（N-of-1 治療）である点に加え、遺伝子変異の同定から薬事承認までの期間が約 1 年といった迅速な点も特筆すべき点である。遺伝性の中枢神経疾患の約 10%がこのようなカスタムメイド治療の対象となり得るとされており、日本の未診断疾患イニシアチブ（IRUD）を含めた疾患レジストリと連携した神経遺伝性疾患のゲノム医学研究からカスタムメイド治療には、核酸医薬は適していると言える。また、核酸医薬による脳神経疾患治療には、中枢神経系への移行性が重要となるが、血液脳関門を通過する核酸医薬の開発など、薬剤送達技術も着実に進歩している。

核酸医薬の開発に際しては、新規の人工核酸や化学修飾の開発が、その医薬品としての性能に大きく影響するが、日本の核酸医薬の基礎的な化学技術は世界でトップレベルにあり、2019 年以降の AMED の創薬基盤として最重点分野に挙げられている。今後、日本が核酸医薬の開発で世界のリーダーになるために、医学、薬学、工学、化学などの分野横断的な基礎研究体制の充実、レギュラトリーサイエンスを含めた産官学での創薬基盤の社会的な整備が求められている。また、核酸医薬のヌシネルセンの薬価は 949 万円（3 回/年）、遺伝子治療薬のオナセムノゲンアベパルボベクは 1 億 6707 万円（1 回のみ）と極めて高額であることから、医療経済に与える影響に係る議論も引き続き重要である。

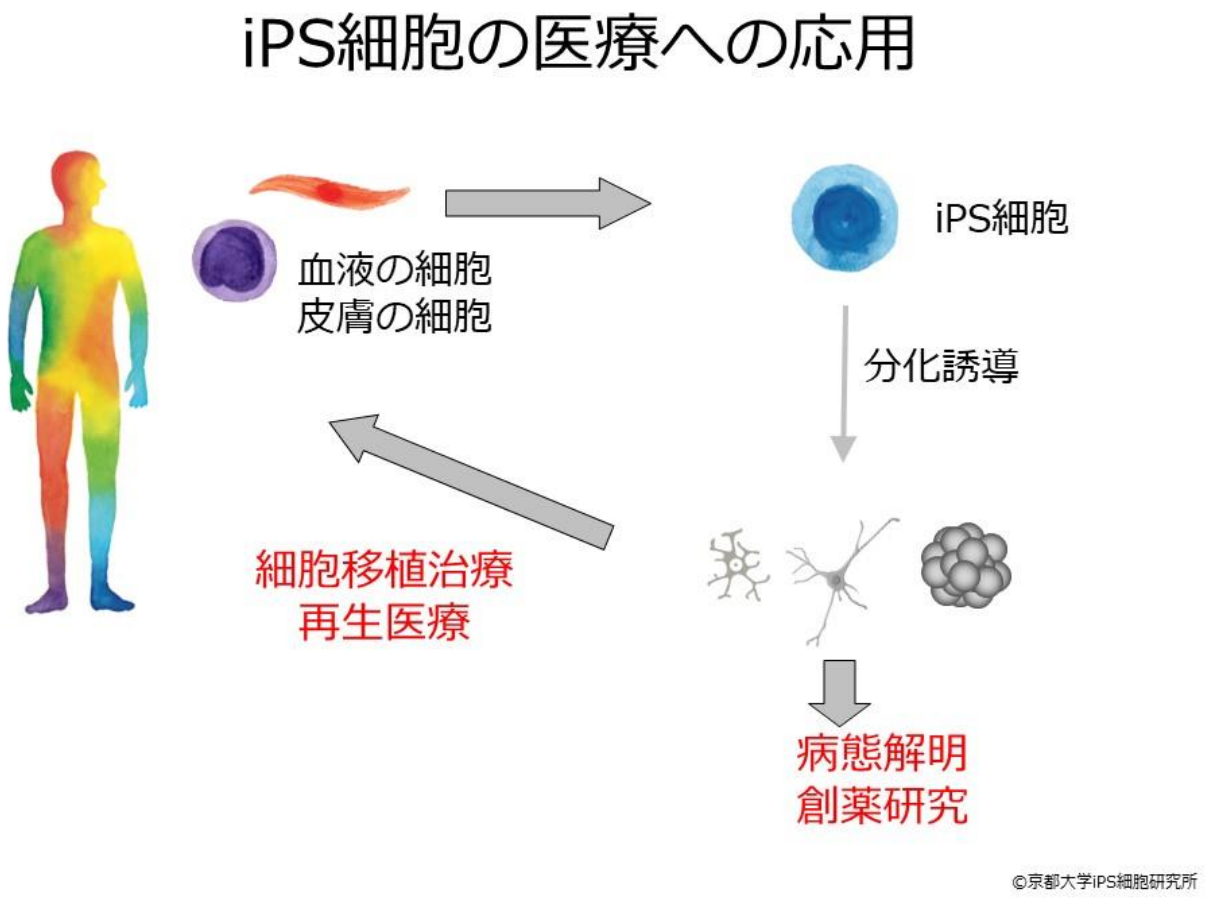
（7）iPS 細胞研究と細胞治療

2007 年に、ヒト iPS 細胞とその作製技術が誕生した。iPS 細胞を用いた医療への応用は２つの方向性がある。iPS 細胞を用いた病態解明・創薬研究と細胞移植治療・再生医療である。脳神経内科領域におけ

る iPS 細胞を用いた病態解明・創薬研究は、 2008 年のハーバード大学からの遺伝性 ALS 患者 iPS 細胞の作製を皮切りに、神経変性疾患を中心として進められてきた。患者 iPS 細胞から病態を再現するモデルを構築、そのモデルを用いた治療薬候補の評価やスクリーニングが実施されるようになった。特に、iPS 細胞モデルを用いて、既存薬を別の疾患の薬に転用する drug repurposing を行うための研究開発が進められている。脳神経内科領域においては、わが国でも、現在、この方法で同定された治療薬候補の臨床試験が、ALS について 2 件、家族性アルツハイマー病について 1 件、実施され、それぞれの試験結果に基づき、次相の試験が準備中である。新たに、前頭側頭葉変性症について 1 件の試験が準備されている。

さらに、iPS 細胞モデルは、これまでの低分子化合物に加えて、核酸医薬、遺伝子治療ベクターなどの新たな治療モダリティの評価に利用されている。iPS 細胞から作製した 3D オルガノイド技術が進展し、動物への移植により周辺の脳組織とのネットワーク形成が報告され、また、大脳と線条体、あるいは大脳と脊髄など、複数の部位のオルガノイドを融合させたアセンブロイドによるヒト神経機能・ネットワーク解析の基盤が構築されている。これらの基盤技術により、ヒト病態解明・創薬研究の新たな展開が期待されている。

iPS 細胞を用いた細胞移植治療・再生医療は、2014 年、世界に先駆けてわが国において、滲出性加齢黄斑変性症患者に対して、iPS 細胞から分化誘導した網膜色素上皮の移植手術から始まった。現時点で、腫瘍化などは報告されていない。脳神経内科領域においては、2018 年に、パーキンソン病患者に対して、iPS 細胞から分化誘導したドパミン神経前駆細胞の移植手術が実施された。2021 年は予定されていた合計 7 名の患者さんへの細胞移植が完了、2023 年末、細胞移植後の検査・観察が終了、2024 年に結果が公表される予定である。2021 年には、亜急性期脊髄損傷患者に対して、iPS 細胞由来神経前駆細胞の移植手術が実施された。iPS 細胞など、幹細胞を用いた医療は、新たなルールが必要とされ、2014 年に、わが国では、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」、「医薬品医療機器等法」という法律が施行され、治験を行う際の特定認定再生医療等委員会での審査の義務化、条件および期限付承認の設定などが行われている。これらの法律的な仕組みの中で、わが国においては、現在、神経・筋疾患や脳血管障害などの領域でも、iPS 細胞を用いた細胞移植治療の開発が進められている。



（８）人工知能(AI)・数理モデル

AI は 1956 年に提唱された。AI の概念が包含する領域、意味、内容は非常に多様であるが、大きく分けて 1) 人間のような意識や思考を持つ AI を研究する流れと、2) 特定の目的に特化した AI（画像認識、音声認識、囲碁、将棋など）を研究する流れがある。前者は、ロボット工学の進歩とあいまって身体的負担の大きい神経変性疾患の介護や日常生活の支援に大きな役割を果たす可能性がある。後者については、2000 年代に入り、コンピューターや GPU（画像処理に特化した計算処理を行う演算処理・プロセッサ）の著しい性能向上、ディープラーニング、特に畳み込みニューラルネットワークの発展が相まって、AI を用いた画像認識技術は特に革新的な進歩をとげた。近年、FDA も複数の技術を認可し、脳神経疾患領域では、CT を用いた急性期脳卒中の診療において世界的に重要な成果が上がっている。

ディープラーニングは、データそのもので学習されるため、それまでの AI のように人がデータから特徴的な表現を抽出する膨大な手間がなく、画像のように符号化された大量のデータを取り扱うことができる領域との相性が良く、更なる発展が期待される。しかしながら、データ数の少ない希少疾患への対応や、ディープラーニングを組み立てる層の数、フィルターの数や深さに最適解はなく、例外的なデー

タに対する処理機能にも限界がある。また一般的には二次元のデータが対象となっているなど、脳神経疾患全般で応用されるには解決すべき問題が多い。

脳神経疾患領域では、ゲノム・オミックス情報、モバイルヘルス生命情報、電子カルテの普及による膨大なリアルワールド情報、脳 MRI、脳磁図、脳波など多様なモダリティを用いた脳内神経回路情報など多次元に渡る情報、高感度タンパク質 PET や神経伝達物質に関連する空間的情報など、ビッグデータ解析を必要とする研究や医療が急速に拡がっている。この 2 年の間でも、脳梗塞の再発予測や超早期 MRI 診断最速化、てんかんの診断や病型分類、認知症の早期診断や発症予測、パーキンソン病における AI を用いたモニタリングシステムに基づくリハビリテーションの最適化や自宅における運動状態の評価など、枚挙に暇がない。

今後、実臨床の現場において、モバイルヘルス情報としての自然言語、自宅における動きに関するセンサー情報、スマートウォッチを用いた心拍数や行動状態、eye tracking などのデータを包括的に含有する必要性や、血液、尿、皮膚などのバイオサンプル解析結果から得られる情報、環境や社会状況に関するデータを含有する必要性が高まることは容易に想定される。また、それらを取り入れることが出来る次世代の電子カルテシステムの構築を含めたスマートホスピタル構想の取り組みを加速させることは、脳神経内科領域に因らず、喫緊の課題である。

一方、それぞれの次元、次元と次元の間には、既存の概念にフィットしない非線形で複雑なネットワークや、時系列データが含まれているため、各次元が不適切な仮定に基づく統計手法で検討されると誤った結論となる危険性がある。このため、対象となる現象、データ生成のルール、変数間の関係性などを適切に模擬できるような数理モデルを構築する必要がある。さらに、common disease の手法を rare disease の多い脳神経疾患に当てはめるには、パラメータ数に対してサンプル数が少ない問題（新 NP 問題）をより適切に解決する方略を開発していく必要がある。

また、生成系 AI の普及には目覚ましいものがあるが、特に言語モデルや画像生成 AI の利用に関しては、いくつかの問題点がある。特にデータの質と量に依存する精度、多様な臨床像を呈する神経変性疾患に対する診断や治療計画の複雑さへの対応、医療倫理への適合性、患者のプライバシー保護、そして最終的な臨床決定への AI の統合に関する医師の関与などである。これらの課題は、AI 技術のさらなる発展と共に、適切なガイドラインと規制策の導入により克服される必要がある。

いまだ未解明な課題の多い脳神経疾患領域において、それを解決する糸口となる新しい知見や、精緻医療の実現へ向けた核心は、多次元なビッグデータが織りなす複雑なネットワークの中に存在する可能性がある。本領域に精通した専門家の参入により、数理モデル構築に基づいた AI 研究が定着・発展することは、極めて重要である。

（9）根本治療時代の遺伝カウンセリング・ゲノムリテラシー

神経筋疾患領域では、難病の医療提供体制整備の一環として遺伝学的検査の保険収載が順次進められており、さらには AMED の IRUD 事業による未診断症例の遺伝学的解析でも神経筋疾患がかなりを占め

るなど、ゲノム研究の医療への実装化が進んでいる。また、これまで症状改善薬すらなかった希少遺伝性疾患においてむしろ DMT の開発に成功し承認されていることから、これら疾患の早期発見・診断とそれによる早期治療開始が求められる時代となってきている。また、不可逆な病変が少なく有効性がより高いと思われる、未発症者や遺伝的リスク保有者を対象として、いわゆる先制治療を目指した開発研究、一部では臨床治験が行われている。このような現状を背景に、ゲノム医療の実用化、質の高い臨床遺伝医療の提供を行うための体制を検討する研究に積極的に取り組まねばならない。

遺伝性神経筋疾患の多くは成人期発症であるため、診断時にはすでに子の世代が存在することが多く、血縁者の発症前診断や保因者診断が大きな問題である。これらのアットリスクの血縁者には、認定遺伝カウンセラーや臨床遺伝専門医が中心に対応してきたが、ゲノム医療の発展と伴に発端者の遺伝学的検査に直接携わる脳神経内科医やその他医療職、さらには検査を受ける患者及びその家族のゲノムリテラシー向上のため、臨床遺伝領域の専門家と協力しながら学会として主体的に取り組む必要がある。また、これまでのモデルは、「根治療法のない神経難病」に対する、心理・社会的側面を重視した慎重な遺伝カウンセリングであった。今後、治療開発研究の一部として行うものや, DMT が確立した疾患の発症前診断や保因者診断など、治療法開発時代を見据えた遺伝カウンセリングの方法とその体制整備が必要である。重篤な遺伝性疾患を対象とした着床前遺伝学的検査についても、関係学会・関連職種とはもちろんのこと、心理・倫理・法律の専門家、開発企業、規制当局・保健行政、さらには患者当事者や市民を交え検討を重ね、慎重かつ適切に対応することが求められている。

多因子遺伝病とされる孤発性脳神経疾患についても、ゲノム研究の進捗により単一遺伝子疾患と同様に新たな展開を迎えている。アルツハイマー病における *APOE*、パーキンソン病における glucocerebrosidase、多系統萎縮症における coenzyme Q2、進行性核上性麻痺における filamin-A などのバリアントが疾患の遺伝的要因として明らかにされてきている。これらの成果はハイリスク集団への予防的介入など Precision Medicine 推進につながることが期待される一方で、種々のゲノム検査ビジネスにも利用される危険性もある。アルツハイマー病など頻度の比較的高い疾患では対象者は多く、その影響も大きい。患者・社会のゲノムリテラシー向上、一般の医療機関の医療職のゲノム情報理解と伝達能力の涵養、検査の体制とその質の保証、商用利用の規制など、産官学連携体制をいかに整備するかも重要な課題である。わが国においてゲノム医療を進展させるために 2023 年 6 月 16 日に「良質かる適切なゲノム医療を国民が安心して受けられるようにするための施策の総合的かつ計画的な推進に関する法律（ゲノム医療法)」が公布、施行されたが、日本神経学会においても遺伝医療に関する課題対策委員会を組織し、脳神経内科領域におけるゲノム医療の実用化を図っている。

（１０）バイオマーカー

脳神経疾患の高精度診断および根本治療法の確立は喫緊の課題であるが、実現するためには疾患をバイオロジカルに理解することが重要である。そのためには診断と病理を正確に反映するバイオマーカーの開発が必須である。本提言では最新のバイオマーカー研究の進捗状況について述べる。脳神経疾患の

頻度は高く、一般診療で良く遭遇し、的確な診断及び治療が求められる。そのような状況で、いまだ、脳神経疾患は基本的には神経学的所見の評価に基づいて診断され、脳神経内科専門医以外では診断が困難になる事態がしばしば生じる。また、治療の評価についてもアウトカムの多くは運動機能や認知機能など臨床症状の改善を指標としている。しかし背景病理の重症度とこれらの症状との対応は個々の症例で異なり、また脳神経疾患は症状が多彩で経過にも個人差があることなどから、症状のみでの評価では不十分である。さらに、この多様性は個別化医療の必要性に繋がり、そのためには患者層別化が必要であるが適切な指標は無い。上記の問題点から、客観的に症状を診断し経過観察が行えるようなバイオロジカル診断システムを構築する必要がある。そのためには、疾患の診断及び進行の状況を正確に反映するバイオマーカーの開発が重要である。PMDA より提唱されているバイオマーカーの定義とは「通常の生物学的過程、病理学的過程、もしくは治療的介入に対する薬理学的応答の指標として、客観的に測定され評価される特性」としている。[https://www.pmda.go.jp/files/000155839.pdf, Clin Pharmacol Ther. 2001;69:89-95]

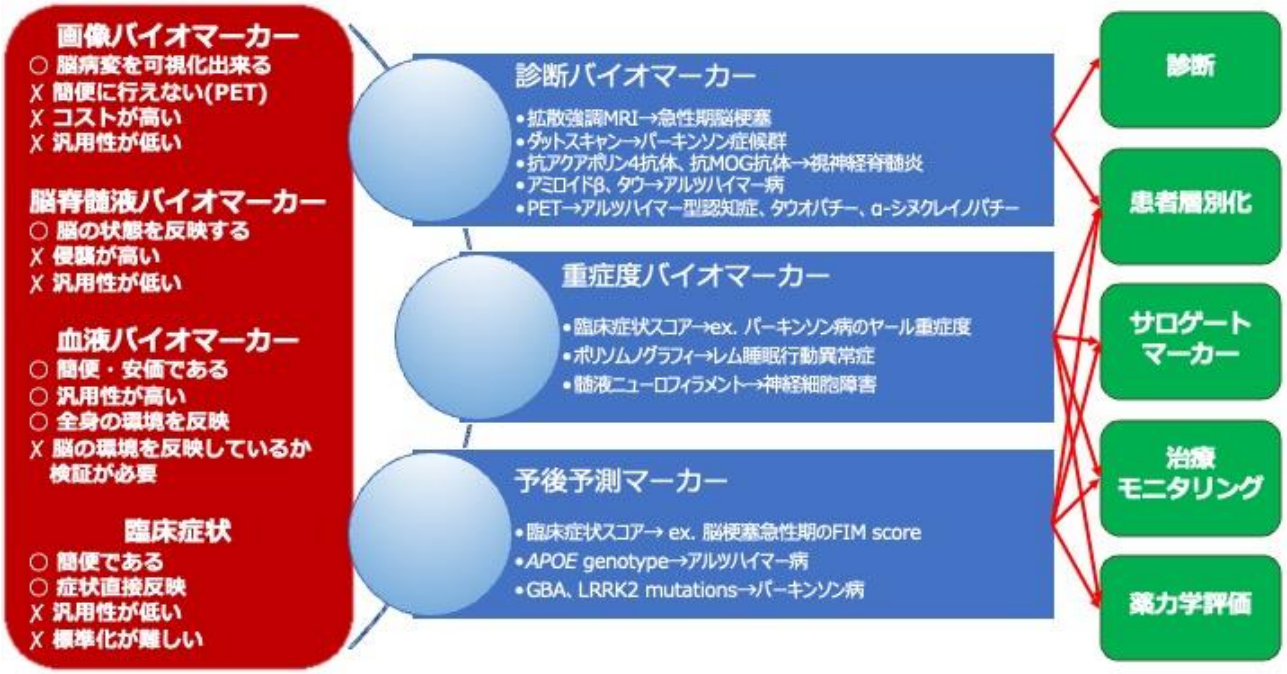
バイオマーカーの用途として、診断、予後予測、薬力学評価、サロゲートマーカー、モニタリングマーカー、患者層別化、安全性や毒性評価などが挙げられる。これらのバイオマーカーには臨床所見、遺伝子、血液/尿/脳脊髄液より得られる代謝産物・蛋白・抗体・ペプチド、MRI、PET、SPECT といった神経画像などが含まれる。また最近では、表情や会話パターンを AI が解析して認知機能を推定するようなデジタルバイオマーカーも新しい領域として活発な研究が行われている。

現在までに開発された脳神経内科領域におけるバイオマーカーは、診断および治療のパラダイムシフトを引き起こしてきた。例えば、脳血管障害における拡散強調 MRI 画像は急性期脳梗塞の診断を革新的に向上させた。神経免疫疾患においては抗アクアポリン 4 抗体やミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白（MOG）抗体の発見は多発性硬化症、視神経脊髄炎スペクトラム障害、MOG 抗体関連疾患を鑑別することを可能とし、新たな層別化診断によって治療方針が異なることを明らかにした。また、自己免疫脳炎に関する各種自己抗体の発見は多くの診断困難な脳炎を一連の疾患群として同定することを可能とした。神経変性疾患領域については、APOE 蛋白によるアルツハイマー病を始めとした認知症の予後予測、ダットスキャンの開発によるパーキンソン症候群の診断向上への寄与、アミロイド PET、タウ PET の開発における認知症疾患の診断、脳脊髄液タウ蛋白や脳脊髄液βアミロイド蛋白の定量による認知症疾患の鑑別、髄液、唾液腺、皮膚、血液におけるαシヌクレイン seed amplification assay (SAA) によるパーキンソン病及び関連疾患の鑑別、血液ニューロフィラメント L の測定による神経変性の把握などが可能となっている。現在、アルツハイマー病では、βアミロイドの検出を「A マーカー」、タウの検出を「T マーカー」、神経変性や神経障害を「N マーカー」として、これらのバイオマーカーにより A/T/N 分類を定め、バイオロジカルに疾患ステージングを行う国際的な診断・層別化の枠組みが、研究領域では標準的なものになっている。また、ハンチントン病では CAG リピートの数と臨床症状の相関を示し、疾患の進行をステージングしている。パーキンソン病に於いても SAA によるαシヌクレインシードの検出、ダットスキャンや神経メラニン画像によるドパミン神経変性の検出、リスク遺伝子の検出を軸にバイオロジ

カルな診断と疾患ステージングが提案されている。しかしながら、脳神経領域の診療向上に寄与する優れたバイオマーカーの多くは診断に関連したものであり、病態の進展予測、治療効果の判定など正確なバイオロジカルステージングを定めることに資するバイオマーカーは未だに不十分である。例えば、脳卒中の発症前予測が簡便に出来るバイオマーカーや、神経免疫疾患の進行を予測するマーカーの開発などが必要である。さらに、神経変性疾患のマネージメントにおいても、診断、治療、重症度、疾患モニタリングバイオマーカーの開発が課題である。今後、統計学および AI の発展により、ビッグデータを層別化し次元削減などを行うことで、マルチモーダルなデータを一元化し数理モデルを作成し、診断、治療選択、予後予測について数値化されたバイオマーカーが開発されれば、未来型のテーラーメイド医療を実現できる可能性がある。

また、高齢化社会を迎えて、マススクリーニングに応用できる簡便かつ非侵襲的なバイオマーカーの開発もニーズが高い。しかし、脳神経疾患領域においては、これまでは画像・脳脊髄液バイオマーカーが主体であり、神経画像はコストが高く、超高齢社会における医療費の高騰に関係し、脳脊髄液は侵襲が大きく、専門医による施行が必要であり汎用性が低い。一般的な診療へ利用可能にする場合、血液や尿などから得られる簡便な体液マーカーの充実が必要である。

今後、これらの問題点を解決できる神経領域のバイオマーカーの開発について強化をしてく必要がある。中でも、他の動物種にも translatable なバイオマーカーの開発およびバイオマーカーによる層別化治療の開発は急務である。



（１１）神経病理

神経病理は脳神経内科、精神科、脳神経外科疾患の正常からの逸脱を評価する。精神科領域の精神病理は脳神経内科では臨床神経症候学がそれにあたる。それに加え、体液バイオマーカー、神経放射線画像、末梢神経・筋、皮膚生検、剖検診断が含まれる。疾患発症の最初から最後まで患者・介護者に寄り添い、QOL を高める努力を行い、死亡時剖検診断で最後の貢献をし、フォローする過程で得られたリソースと、剖検で得られた脳・脊髄・末梢神経・筋・全身臓器リソースにより、疾患の根治療法の開発を目指すことが目的である。日本病理学会との協力の元、全身剖検診断を基盤にしたブレインバンクリソース構築は、国際的に類をみない。欧米においてブレインバンクは死後脳のみのリソース構築であり、主に理学博士が診断でなく所見として記載する点で質が問題となる。しかしパテント獲得のための戦略物資として、国家レベルでの研究費援助とネットワーク構築により、数の点でわが国を凌駕しており、量より質の戦いを余儀なくされている点、改善が必要である。

わが国の神経病理診断は、日本神経学会が日本神経病理学会の協力の下、オールジャパンで取り組んできた、プリオン病サーベイランスが基盤を形成している。臨床診断として、神経症候学、放射線画像、体液バイオマーカー（RT-QuIC を含む）、ゲノム解析が、剖検診断として、免疫組織化学、凍結脳を用いた免疫化学、マウスへの伝播実験が基本となる。アルツハイマー病を含む神経変性疾患は、プリオン病をプロトタイプとする仮説が支持を得ており、神経病理学会ブレインバンク委員会の指導はプリオン病サーベイランス委員会に準じている。

劇的に進歩している画像と臨床の経時変化、最終病理を組み合わせる手法は動的神経病理と呼ばれる。神経放射線学会、神経科学会の協力の下、形態・機能画像、fMRI などとの関連を追及することで、診断のみならず病因追求にも貢献が期待されアルツハイマー病疾患修飾薬の開発と実践で用いられているアミロイド PET は、献脳同意登録者の生前画像と剖検所見の対比による実証研究により実用化されたものである。

蛋白・ゲノム解析と形態病理を結びつける手法は分子病理と総括される。これらは神経化学会、遺伝子治療学会、神経学会、神経病理学会が緊密に協力することで推進している。大規模ゲノムデータベースとの連携では、バイオバンクジャパン参加者を生前献脳同意登録にリクルートし、包括的ゲノム研究を行う試みが最近スタートし、発展が期待される。

ブレインバンク生前献脳同意登録を推進することで、希少疾患を含む難治性脳神経疾患の剖検例の確保と、診断確定によるバイオリソース・ブレインバンクリソースの品質管理が可能となる。疾患の自然歴調査にも貢献しうる。早期診断手法の開発治験、神経治療の薬開発治験へのリクルートと、最終診断による実証研究が出来る点で、極めて重要な位置を占める。自分の世代では無理でも次世代に希望を託す命のバトンを運ぶ運動は、患者・医師・研究者の希望である。また診断の確定した多数のブレインバンク登録例を用いた統計研究は統計神経病理と呼ばれるが、Braak の Alzheimer 型神経原線維変化の進展ステージ分類のように、疾患の全体像を把握し、治療戦略を組み立てる上で大きな役割を果たしている。わが国のブレインバンクでも同様の国際貢献努力を継続している。

小児期発症発達障害・神経筋疾患に関して、米国では小児神経専門医脳神経内科医が密接に協力するかたちで対応しているが、わが国においてはこの部分の構築が未熟である。神経病理はこの全ての経過をみる責任を持つ点で、橋渡しを行うことが使命である。わが国では国立病院機構を中心に努力を継続しており、体制の強化が求められる。

ブレインバンクを維持し継承する次世代若手育成のため、日本神経病理学会は認定医制度を 2020 年度に発足させ、日本病理学会の協力を得て、全国に神経病理教育拠点を構築し、認定医登録を推進している。これは未来への希望であり、維持・発展をしていく必要がある。

（１２）脳機能画像研究

人の脳をシステムとして理解し、どこがどのような関連を持って異常を呈しているかを明らかとするために、ヒトの脳のより詳細な地図を作製しようとするプロジェクトが推進されている。その一環として、解剖学的、機能的な神経回路網を同定する研究「コネクトーム（神経回路の地図）研究」が行われており、疾患の診断や病態把握への応用が検討されているほか、従来とは異なる脳領域の役割も報告されている。さらに、わが国で提唱された「デコーデッドニューロフィードバック」法をはじめとし、ネットワーク情報に基づいて脳の状態を望ましい方向に導く技術の医療応用も提唱されている。

通常使われている 3 テスラをしのぐ超高磁場の MRI 機による、組織学的な脳構造や線維連絡の解析ならびに ^{13}C、^{15}N、^{17}O、^{23}Na などの脳内安定同位元素の画像化も期待されている。現在、日本では 7 テスラ機が数台稼働しているのみで 9.4 テスラ機は稼働しておらず、日本の神経画像研究を世界最先端の水準にするためには、9.4 テスラ機の導入ないしは独自開発がもとめられる。

脳をシステムとして研究するために基盤となるコネクトーム研究は、海外に比して遅れている。この原因の一つに、従来の画像解析とは桁の異なる大容量で顕著な多様性を有するというデータを処理するために重要な情報工学者や MR 物理士など人材が少なく、また医学教育でも十分に取り上げられていないことがあげられる。わが国でも精力的な人材の育成と脳画像研究拠点の整備、ならびにこれらを支える大型予算確保が必要である。また、コネクトーム解析で用いるビッグデータは、AI 技術との相性が良いと期待されるが、AI や数理に精通した神経研究者や脳神経内科医の育成も急務である。

PET は多様な脳内環境変容を定量的に可視化する画像技術である。神経変性疾患においては、病態評価に基づく発症前を含めた超早期診断、客観的な病期評価、予後予測における有用性が示されているほか、疾患修飾薬開発など創薬過程において不可欠な基盤的技術となっている。我が国でもタウに引き続き、シヌクレインを可視化する技術開発が進んでおり、当該分野においては国際的にもトップレベルの高い競争力を持つ研究推進がなされている。さらに神経変性疾患の脳内エピゲノム変化を評価するために、ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）を標的とするリガンドや、脳内環境の恒常性を評価するために、オートファジー-リソソーム系を標的としたリガンドの技術開発も萌芽しつつある。また高い空間分解能を有しながら、開発コストと被ばく線量の低減が可能な脳撮像に特化したわが国初の PET 装置も開発され、販売も開始されている。今後、わが国において脳神経疾患克服を目指した研究の推進に資する

脳画像研究を実現するためには、①中枢領域における PET の保険適応拡大、②臨床施設に現存する PET の脳研究への活用、③サイクロトロンや高解像度の PET を備え、多様な PET リガンド開発ならびに解析の技術を有する脳画像研究拠点の老朽化対策を含む緊急整備、④高性能な国産 PET リガンドならびに装置の普及促進などが求められる。

最後に今後わが国への導入ないしは技術開発を検討すべき画像技術としては、①精緻な PET 画像が得られ脳代謝と脳形態の同時撮像も可能な超高磁場 MRI と PET を組み合わせた PET-MRI、②撮像場所を選ばず、集中治療室などにおける持続的な脳機能モニターを可能とする光画像法や音響画像法、③海外で利用可能となった撮像法、製剤、解析技術などをタイムラグなく導入できる仕組みの構築などがあげられる。分子病態研究と先駆的脳画像技術を用いたシステム神経学研究を統合し、世界に伍する脳神経疾患研究を精力的に推進していくことが期待される。

（１３）ニューロ・リハビリテーション（ニューロモデュレーション）

我が国が世界に類を見ない少子化および急激な高齢化を迎えて、健康寿命（障害調整生命年：DALY: Disability-Adjusted Life Years）を延ばし、医療費・介護費用の軽減を図りながら、高齢者の雇用による労働力を確保することは、最優先の課題となりつつある。近年急増している介護保険利用者の最大の原因は脳卒中と認知症である。脳卒中は、昨年死因の第３位から４位になったが、平成 16 年（2004 年）には 169 万人であった患者数が現在推計約 300 万人と急増している。脳卒中は、発症すれば社会復帰できる患者は約 3 分の 1 に限られ、社会や家族の負担になるばかりか、本人の尊厳の喪失など QOL に与える影響は極めて大きい。

このような状態にリハビリテーションが極めて有用である。また近年では、神経変性疾患の治療にも有効であるというエビデンスが揃いつつある。この点から、脳病態・脳神経回路の深い理解に立脚した様々な神経科学的知見・工夫を加味したニューロ・リハビリテーションを行うことで、効果を増強することが可能となってきている。例えば、脳神経内科主導でおこなったボツリヌス毒素による脳卒中後の下肢痙縮に対する臨床試験で、世界で初めて、その安全性・有効性を証明し、世界に先駆けて、本薬剤の下肢痙縮に対する認可を得た。これは、米国から見学者が来るなどの「逆ドラッグラグ」が生じている。また、特殊なリハビリテーションと併用することにより、寝たきりの脳卒中後遺症患者を歩行可能にすることにも成功している。反復経頭蓋磁気刺激（rTMS）療法は脳卒中をはじめとする脳神経疾患に対する有効性が示されている。脊髄小脳変性症のような有効な薬物治療の乏しい神経難病においても，我が国が主導して集中リハビリテーションの効果を立証し、診療ガイドラインにも掲載されている。さらに、我が国の先端医療技術開発特区で開発され、極めて安全性・有効性の高い新世代ボツリヌス毒素製剤（A2NTX）などの先進バイオテクノロジーを用いた治療薬の開発、我が国の得意とする HAL®（Hybrid-Assisted Limbs）などのパワードスーツ（ロボットスーツ）をリハビリテーションに応用する技術開発などが進んでいる。医療用 HAL®については 2023 年 10 月に HTLV-1 関連脊髄症及び遺伝性痙性対麻痺の 2 疾患の適応追加が承認され、実臨床でも幅広く活用されるようになっている。この先行して

いる利点を生かし、神経細胞の可塑性・脳神経回路の再構成といった最先端の脳神経科学を臨床に応用して、①様々な脳神経疾患における標準的ニューロ・リハビリテーションの構築、②ニューロ・リハビリテーションと新しい技術との統合的活用法の開発、をめざす。それにより我が国での DALY を延ばしながら新しい医療産業の創出をも計る。

（１４）ブレイン・マシン・インターフェース (BMI)

神経筋疾患によって喪失した感覚・運動機能をはじめとする様々な身体機能を人工回路にて補綴・再建・増進する技術である BMI は、脳と様々な情報通信機器との直接的な結合を可能にすることにより、ALS や筋ジストロフィーなどを含めた様々な脳神経疾患における機能障害を飛躍的に改善させることができる画期的な技術である。

BMI には、人工内耳や人工網膜などの感覚機能の補綴を行う感覚型 BMI のほか、脳活動から脳内の意図を解読し、周辺機器への情報伝達をバイパスすることによって運動･コミュニケーション能力の補綴を行う運動制御型 BMI があり、重症 ALS 患者を対象とした臨床研究では脳内埋込型電極を用いたロボットハンドの操作なども可能となっている。運動制御型 BMI 技術の実用化にむけて解決すべき技術的ハードルとしては、①安全で長期的に安定した脳情報測定方法の確立、と②高精度で安定した脳情報解読技術の確立、の 2 点があげられる。①の脳情報測定方法に関しては、脳内電極や硬膜下/硬膜外電極などの侵襲的ではあるが、精度の高い測定方法（侵襲型 BMI）と、脳波、fMRI、NIRS（光トポグラフィ技術）などを用いた精度は低いが非侵襲的な測定方法（非侵襲型 BMI）があり、それぞれの疾患や病態に応じたニーズの違いによって最適化された手法が選択される状況が望まれる。近年、侵襲型 BMI として、米国 Synchron 社が開発した血管ステント型 “Stentrode” の臨床試験が 4 名の患者で実施され成功を収めたと報告されている（Mitchell et al, JAMA Neurol 80:270-278 (2023)）。さらに米国 Neuralink 社が開発した埋め込み型チップ “N1” も臨床試験を開始したと報道されている（2024 年 1 月 30 日付、Elon Musk 氏の X より）。他方、②の脳情報解読技術の確立に関しては、脊髄損傷や筋ジストロフィーなどの脳実質の機能が保たれる疾患と、脳卒中や神経変性疾患などのように病理学的な変化が脳におよぶ疾患とで各々最適化されたアルゴリズムの確立が望ましい。最近では、この脳情報解読技術を用いて脳内の機能異常を視覚・聴覚などの感覚刺激として提示し、被験者が随意的に脳内の機能異常を矯正するニューロフィードバックと呼ばれるアプローチについても検討が進められており、NIRS などの非侵襲的脳機能画像を用いた手法による脳卒中後片麻痺後の機能回復促進効果などが明らかになっており、より安全で安価な補完的治療法としての臨床応用が期待されている。

BMI 研究は、医療工学分野における今後の成長分野のひとつとして注目されており、世界的にも開発競争が激化している。今後わが国において BMI 研究を推進させ、できるだけ早く臨床応用へとつなげていくために、実際に患者に接している脳神経内科をはじめとする臨床医と、基礎研究に携わる神経科学研究者、さらには医療工学分野や AI に関する技術者を含めた横断的な協力体制を構築し、オールジャパン体制で研究推進を進める必要がある。

（１５）医療と介護・福祉

本提言は、脳神経疾患克服のための研究推進に関わるものであり、発症機序の解明に基づく病態修飾治療の開発、遺伝子治療や再生医療を含む根本的治療法の開発、MR ガイド下集束超音波療法など新規対症療法の開発、BMI やロボティクスを含む革新的ニューロ・リハビリテーションの開発などが中心となっている。ただ、それらが達成されるまでにはある程度の時間が掛かると予想され、その間、難治性の脳神経疾患に苦しむ患者を放置することはできない。またそれらが達成されたとしても、医療と介護・福祉の充実は患者の QOL 向上には不可欠である。

脳神経疾患はいわゆる「寝たきり」の最大の原因でもあり、進行性あるいは完治しない疾患を抱えながら、患者とその家族が住み慣れた地域での生活を可能な限り維持していくことができるように、現在利用可能な医療を十分かつ継続的に提供し、介護・福祉との連携による包括的な支援を実現することは極めて重要である。

そのためにまず必要なことは、膨大な種類と患者数の脳神経疾患を担当する診療科としては、約 9,500 名という脳神経内科医数、約 6,000 名という専門医数は絶対的に不足しており、脳神経内科医の充足である。特に、脳神経内科の独立した講座のない医科大学あるいは医学部がまだ 13 カ所存在しており、その地域では脳神経内科の卒前・卒後教育や診療を十分に行うことは困難である。このような、脳神経内科講座がまだ整備されていない大学での同講座の設立が特に必要で、脳神経内科専門医の少ない地域の解消に繋がると期待される。

また、多彩な脳神経疾患についてそれらの適切な診療を全ての患者に供給できるよう、脳神経疾患に関する医療供給体制などについて改善を進める。上述の新規治療の導入で変化する医療連携を速やかに構築することは重要な課題である。さらに、介護・福祉分野との地域性をも考慮した相互の連携についても研究を進めることが、目の前の患者の ADL と QOL の向上には必須である。具体的には、前述の疾患研究拠点を中心とした疫学研究・臨床研究拠点のネットワークを活用すべきであり、その充実が必要である。

加えて新型コロナウイルスパンデミック後の脳神経疾患に対する新しい医療体制の構築に関する研究が必要である。慢性疾患が多い脳神経内科領域では、医療資源不足を補う良質な遠隔診療の導入が求められている。またリハビリテーションを要する患者の診療、嚥下障害を呈する患者の診療、感染予防措置の取れない認知症患者の診療も課題が多い。さらに状況の長期化に伴う患者、家族、医療者の精神的ストレスへの対処も喫緊の課題と言える。新型コロナウイルス感染者の神経後遺症（brain fog などの long COVID）に対する医療体制の構築も必要である。ポストコロナの医療と介護・福祉のあり方についての研究は極めて重要である。

最後に我が国は度重なる水害や地震などの災害に見舞われていることから、難病を含む脳神経疾患患者の災害支援に関する研究がきわめて重要である。災害発生時における難病患者支援に加え、平時からどのように準備し、支援体制を構築するかは喫緊の課題と言える。

（１６）脳神経内科研究におけるバイオインフォマティックス

生命現象はゲノム、エピゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボローム、そして疾患を含むフェノームというレイヤーにより構成される。多レイヤーを“システム“として理解するには手法的限界があった。近年、次世代シーケンサーや質量分析機の登場により、それぞれのレイヤーを網羅的に解析することが可能になり、それと同時に生命現象をシステムとして捉えるバイオインフォマティクス的方法論が確立しようとしている。レイヤーをまたぐ様々なオミクスデータを用いた研究をマルチオミクス解析と呼び、数多くの生命現象、疾患解明に貢献してきた。たとえば、ゲノム情報のみから行われてきた GWAS は近年、エピゲノム情報、トランスクリプトーム情報との統合により大きく解釈性が向上している。さらに、近年開発されたシングルセル解析では複雑なヒト疾患や神経現象を 1 細胞レベルの精度で観察することが可能となっている。これらの技術革新により、脳神経疾患の時空間オミクスなどを通じて病気の進行を予測するシミュレーションを開発することが可能になると考えられる。

近年、学術雑誌や研究資金配分機関により、研究データの共有・公開（オープンデータポリシー）が求められている。そのため、公共オミクスデータベースから多くの公開データを取得して研究に活用できるようになった。オミクス情報が増加するに伴って脳神経内科学領域でも情報解析の実施を行うバイオインフォマティクスの重要性が年々高まっている。オミクス情報解析を取り扱うバイオインフォマティクスには生物学、遺伝学に加え、統計学、計算科学、情報工学の幅広い知識と高度な専門性が要求される。脳神経内科学領域でバイオインフォマティクスを扱える人材は極めて不足している状況であり、人材育成が急がれる。また、複雑な疾患理解や個別化医療の実現のためには、学会主導でブレインバンクをはじめとするバイオリソースを全国規模で収集し、データ化、蓄積し、ライフサイエンスの集合知として機能させる枠組み作りとその維持のための資金確保が必要である。

４．各論Ⅱ（疾患群別）

（１）脳血管障害

トピックス

- 脳梗塞急性期では、脳画像診断などを用いた治療対象の選択方法、tPA静注療法と機械的血栓回収療法の併用や単独治療の選別など、有効性を最大化し危険性を回避する治療戦略確立のための臨床研究が進められている。
- 急性期抗血小板療法や、脳卒中再発予防として新たな抗凝固療法の開発など、最適な薬剤選択、慢性炎症などを標的とした再発予防治療などがさらに進められるべきである。
- 磁気刺激、ボトックス注射併用、ロボット支援リハビリテーション、BMI（ブレイン・マシン・インターフェース)、アプリを用いた遠隔リハビリなど、最新の技術を駆使したニューロ・リハビリテーションの研究が進められている。
- 脳梗塞急性期から亜急性期にかけての細胞治療療法の開発が進んでいる。
- 腫瘍循環器学の一環として、がんと脳卒中の関係について、疫学、診断法、治療介入戦略などの検討が進められている。

脳血管障害（脳卒中）とは脳血管異常に起因する脳障害である。脳動脈閉塞による「脳梗塞」脳内細動脈の破綻による「脳出血」脳動脈瘤破裂などによる「くも膜下出血」に大別される。本疾患は、わが国の死亡原因の第４位（悪性新生物、心疾患、老衰に次ぐ）要介護性疾患の第２位（寝たきり原因の約３割）を占める。総患者数は約280万人と推定されており、高齢化に伴いさらなる患者数増加が予測されている。超高齢化が急速に進行するわが国において、本疾患の効果的な治療と予防の実現は、喫緊の課題である。

脳血管障害は、高血圧、糖尿病、脂質代謝異常、心房細動などの心疾患、喫煙、メタボリックシンドローム､睡眠時無呼吸､慢性腎臓病など多くの危険因子が判明しているが､その関与は個人差が大きく、危険因子間の相互作用も不明な点が多い。最近では、口腔内細菌と脳出血との関連も指摘されている。従来、脳卒中は多因子疾患で遺伝子の関連は薄いとされてきたが、ゲノム解析手法の著しい進歩とともに、HTRA1遺伝子変異と重度の脳小血管病、RNF213遺伝子多型と頭蓋内血管狭窄など、脳卒中発症に関連する遺伝子の特定と治療戦略の探索が進められている。また従来原因不明とされた脳梗塞の大部分は塞栓性梗塞であると考えられ、Embolic Stroke of Undetermined Sources (ESUS)の概念が提唱された。近年、このESUSの概念に関して見解が分かれているが、ESUSの塞栓源である卵円孔開存に対する経皮的卵円孔開存術や心房細動検出の植え込み型心電計が普及している。また、心房細動に対する経皮的左心耳閉鎖術など、新たな医療機器を用いた塞栓源治療が実施可能となってきている。

危険因子の早期発見と治療介入が脳血管障害予防に有効とされるが、一般市民を対象とする生活習慣改善アプローチ」には限界がある。例えば、糖尿病発症後に治療しても脳血管障害発症の予防効果は不十分である。心房細動、脳動脈高度狭窄、一過性脳虚血発作、未破裂脳動脈瘤などは、危険度の特に高い「高リスク群」であるが、適切な治療介入法には課題が多く、一つ一つ丁寧な臨床研究を推進することが必要である。脳卒中危険因子の中では最大のものが高血圧であるが、わが国で実施された脳卒中再発予防のための厳格血圧管理の有用性を検証する RESPECT 研究の結果が発表され、脳卒中再発予防には血圧を 130/80 mmHg 未満に管理する事の有用性が証明された。今後脂質管理をはじめとする他の危険因子管理についても我が国独自のエビデンスを集積していくことが重要と考えられる。非心原性脳梗塞再発予防の抗血小板薬はアスピリン、クロピドグレル、シロスタゾールが従来から使用されてきた。2021年12月、日本人に多いとされるCYP2C19遺伝子多型の影響を受けにくいとされるプラスグレルがアテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞での使用が承認された。今後、更なる再発予防策の臨床開発が必要である。

急性期治療に関しては、発症後 24時間以内の主幹動脈閉塞の脳梗塞急性期症例に対する局所血栓回収療法（脳血管内治療）の有用性に関するエビデンスが確立され、急性期治療の大きな変革期にある。急性期治療における脳血管内治療の重要性が高まることは疑いようがなく、脳神経内科医の中から脳血管内治療に習熟した医師が育成され、その有用性適応拡大などに積極的に貢献することが期待される。また、発症後4.5時間以内の脳梗塞に対してはアルテプラーゼを用いた血栓溶解療法が行われるが、その恩恵をうけるのは全体の５％に過ぎず、その効果は限定的である。有効性、安全性の高い新規血栓溶解薬の開発も重要である。海外で開発中のテネクテプラーゼはアルテプラーゼを上回る血栓溶解効果が報告され、欧米では正式に薬事承認された国も出てきている。わが国でもテネクテプラーゼの導入のための臨床研究が実施中であるが、ドラッグラグを最小化する対策が必要である。また、脳画像診断などを用いた治療対象の選択方法、内科的治療と外科的治療の組み合わせや順序の最適化など、有効性を最大化し危険性を最小化する治療戦略確立のための臨床研究が国内外で進められている。脳卒中診療体制の充実のため脳卒中・循環器病対策基本法が2018年12月に国会で成立し、2023年3月には第２期循環器病対策推進基本計画が閣議決定された。各都道府県で一次脳卒中センターが認定され、また局所血栓回収療法が可能な施設は一次脳卒中センターコア施設に指定され、救急診療体制の充実が急ピッチで進んでいるが、その中で脳神経内科は脳神経外科とともに主要な役割を担ってきている。虚血脳を保護する脳保護薬の開発は国際的にも停滞しているが、神経血管ユニット保護、脳側副血行促進の観点から新規薬剤、新規治療法の開発を進めるべきである。脳出血に対する急性期降圧療法、外科的治療法の効果、くも膜下出血に対する外科的治療法などについては、脳神経外科との共同研究にてエビデンスを明らかにしていく必要がある。さらに、AI(人工知能)を活用した画像診断補助や再発リスクの評価補助、最適治療法選択補助など、脳卒中診療全般における更なる精緻化、最適化の検討が進められるべきである。

脳血管障害に対する早期リハビリテーションは有効であり、急性期リハビリテーションの均てん化と標準化が進められている。また磁気刺激、ボトックス注射併用、ロボット支援リハビリテーション、BMI（ブレイン・マシン・インターフェース)、アプリを用いた遠隔リハビリなど、最新の技術を駆使したニュー

ロ・リハビリテーションの研究が進められている。

神経再生医療は、脳血管障害では血管、グリア、神経細胞が一塊となって損傷を受けるため容易ではないが、現在、脳梗塞患者を対象とした骨髄系細胞移植治療が国内外で注目されている。今後、iPS 細胞を含む再生医療研究の飛躍的進歩が期待されることから、急性期治療やリハビリテーション医療などとの組み合わせを工夫することにより、新しい治療・予防ストラテジーの開発を推進する。

近年、ヒトの脳の細かい血管系（脳小血管）の特殊性が注目されており、その機能障害は、ヒトの脳機能維持や、血管性認知症、血管性パーキンソニズム、脳卒中後てんかんや、アルツハイマー病などの変性疾患の分子病態とも密接に関係すると考えられている。この為、米国脳卒中学会や アメリカ国立衛生研究所（NIH）では脳小血管研究に大きな関心が集められ、研究の推進が提言されている。脳の機能的血管である小血管の異常である、アミロイドアンギオパチーや、脳小血管の変性疾患ともいえる脳小血管病について、その診断、予防方法を解明していく必要があるが、遺伝性脳小血管病である皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体優性脳動脈症（CADASIL）に対して、アドレノメデュリンや塩酸ロメリジンを用いた臨床研究が進行中である。

以前から、がん関連塞栓症による脳卒中の存在は知られていたが、近年、腫瘍循環器学の一環として、がんと脳卒中に関するレジストリ登録等の研究が進んでいる。日本人の死亡原因の第１位が悪性新生物（がん）、第４位が脳血管疾患であり、両者の合併例も多い。しかし、両者の合併例には、治療介入戦略をはじめとして多くの課題やアンメットニーズがあるため、脳卒中診療とがん診療に関わる多職種による幅広い取り組みと職種間の相互連携が必要である。

（2）神経系腫瘍

トピックス

- 神経膠腫を中心とした悪性脳腫瘍に対する多角的な治療法の開発が進みつつある。
- 光感受性物質を用いた日本発の光線力学的療法や、交流電場腫瘍治療システムが開発されている。
- NovoTTF などの新規医療機器も保険収載された。
- その他の腫瘍では多くの分子標的治療薬の開発が進められている。

神経系腫瘍の診断と治療は、我が国ではこれまで主として脳神経外科と整形外科が担当している。しかし、運動麻痺や感覚障害などの神経症状を呈したときにまず訪れるのは脳神経内科であり、そこで診断され外科的治療が必要になった場合に外科に紹介されるのが一般的であり、効率的である。

また、脳・脊髄・末梢神経腫瘍の診断は、コンピュータ技術と医工学の発展と共に画像検査が急速な技術的進歩を遂げ、海外では脳神経内科医の関与が年々増大してきていて、既に英国や米国では脳神経内科が脳神経外科や患者団体と協力して「脳腫瘍診療ガイドライン」を作成するなど積極的な活動を展開している（英国 NICE: National Institute of Clinical Excellence、米国 NCCN: National Comprehensive Cancer Network）。

さらに、脳・脊髄・末梢神経腫瘍の治療も、全てが手術で治るわけではなく放射線治療や化学療法などの内科的治療も大きな比重を占める。また、2016 年の WHO 脳腫瘍分類は、脳腫瘍にも分子分類が取り入れられ、コンピュータ誘導性サイバーナイフ技術や抗体療法に加え、近年ワクチン療法や癌免疫療法などの新しい内科的治療法が次々と開発されていることと関連し、脳腫瘍にもプレシジョン・メディシンの時代が来たといって過言ではない。今や「内科的に脳腫瘍を治療する」時代に突入しているともいえる。我が国の将来を見据えたとき、不治の病とされてきた神経系腫瘍の治療成績向上のためには、海外と同様に脳神経内科を含むいわゆる「メスによらない」脳・脊髄・末梢神経腫瘍治療の研究の発展が必須である。診療面においても、海外では神経系を専門とする腫瘍内科医（neuro-oncologist）が専ら脳腫瘍の化学療法を行っており、今後我が国でも脳腫瘍を専門とする脳神経内科医を育成していく必要がある。具体的には患者ごとのがんゲノム解析結果をもとにして治療薬を選択する precision medicine、免疫療法に伴う新しい合併症の管理、術後の緩和ケアなど、研究、診療の両面での関与が求められる。

（3）神経外傷、スポーツ神経学

トピックス

- 急性／慢性外傷性脳症（acute/chronic traumatic encephalopathy: ATE/CTE）の研究が進んでいる。
- 今後、それらの病態を明らかにするために PET などを用いた長期的な調査が必要である。

我が国では、急速な高齢化ならびに地域スポーツの普及に伴って、転倒・外傷による脳・脊髄障害が増加してきている。また、交通外傷は依然として頭部外傷の重要な原因である。このようなスポーツや交通事故が関連した脳・脊髄外傷の診断と治療は、これまで主として整形外科や脳神経外科で行われていた。しかし、急性期の骨折や血腫は別として、脳・脊髄自体の障害については必ずしも外科的治療で改善するものばかりではない。また競技を退いて以降に病態が進行し、頭痛、注意障害、記銘力障害、気分障害、行動障害、運動障害（パーキンソニズム、失調、運動麻痺など）、認知症などの臨床症状を呈することもある。米国では退役軍人で同症状の発症率が高いことも知られている。その病態としては頭部外傷の反復に起因する進行性の神経変性で、病理組織学的変化としてはタウオパチーが主体と考えられている。欧米では ATE/CTE として脳神経内科においても発症機序の研究から実際の診療や予防活動まで行われている。最近は PET によるイメージングも進歩しているためタウなどの蓄積の長期的な観察が可能になっている。わが国でも、このような内科的なアプローチを必要とする急性／慢性外傷性脳・脊髄症の病態解明と治療法の開発については脳神経内科の積極的な貢献が必要といえる。

さらにスポーツ神経学について言えば、ANA Sports Neurology Section Strategic Plan にもあるように、スポーツに関係した神経学的損傷についての研究と治療を行うばかりでなく、脳神経疾患を持つ患者のスポーツ参加への安全性を知ることや、神経損傷の神経心理的な後遺症と ADL に及ぼす影響を理解すること、運動のもたらす神経学的な効用を理解することなどは、脳神経内科の大きな役割である。実際にスポーツ神経学で扱う疾患も多岐にわたり、緊急の対応を要する脳震盪、脳挫傷、脳出血、動脈解離ばかりでなく、脳神経内科が扱うべき外傷後片頭痛、ダイビングに伴う脳塞栓症、高山病、熱射病、横紋筋融解症、イップスなど幅広い。このうちイップスは以前には精神的な要因のみ強調されていたが最近では職業性ジストニアとして認識されておりその病態の解明、治療法の開発が望まれている。

また学生スポーツにおける死亡事故も調査されているが、柔道の頻度が高く、柔道の死亡事故は中学・高校の低学年・初心者が多いことがわかった。脳震盪を生じうるラグビー、アメリカンフットボール、柔道などでは競技におけるガイドラインも作成されている。死亡をはじめとする重大事故に対する防止策の構築に神経学会も関連団体とともに関与していくべきである。

日本神経学会スポーツ神経内科セクションでは、現在スポーツに関係した神経学的損傷のうち、慢性期の神経障害（高次機能障害、認知症、運動障害など）を対象として、診断、病態生理、治療について

検討するとともに、脳神経疾患を持つ患者（てんかん、多発性硬化症、片頭痛、ポリオなど）のスポーツ参加の向上や安全性について検討し、できればそれに関するガイドラインを作成する活動を展開しつつある。

（4）認知症、高次脳機能障害

トピックス
- バイオマーカーを用いたアルツハイマー病の生物学的診断基準が提唱された。
- アルツハイマー病の一部の疾患修飾薬がわが国でも承認された。
- トライアル・レディ・コホートの構築が進んでいる。
- 今後、認知症疾患の臨床研究体制の整備が不可欠である。

社会の高齢化に伴い認知症の人の数は急増し、2024 年には国内で 443 万人（65 歳以上の高齢者の 12.3%）と報告された。さらに、認知症の前段階である軽度認知障害を有する人の数も認知症のそれに匹敵する。すなわち、計 800 万人もの認知症性疾患を有する患者が存在し、高齢者の約 3 割は認知症ないし軽度認知障害を有すると推計される。原因の過半数はアルツハイマー病であるが、血管性認知症、レヴィ小体型認知症、前頭側頭型認知症など多数の疾患が含まれる。認知症研究を推進し克服することは、高齢化で世界最先端を走るわが国の使命である。

2000 年代後半から行われてきたアルツハイマー病バイオマーカーの確立を目指した ADNI 研究などの多施設共同研究の結実として、2012 年に NIA-AA によりアルツハイマー病の診断基準が改訂され、バイオマーカーを用いた前臨床期 AD（プレクリニカル AD）の診断が可能となり、さらに 2018 年にはバイオマーカーを用いたアルツハイマー病の生物学的な診断基準（いわゆる AT(N)システム）が提唱された。特に研究においては、分子病態の異同や重複を明確にするため、アミロイドβ、タウ、神経変性の 3 種のバイオマーカーの利用が欠かせなくなった。このようなバイオマーカーを含む臨床研究は、わが国でも J-ADNI などが行われてきたが、欧米と比して総じて規模は小さく、件数も極めて少ない。また、アルツハイマー病以外の認知症疾患に対する取り組みは遅れている。理由として、こうした臨床研究は神経心理検査や脳画像を含め評価項目が多く、それに伴い、評価を行う医師や臨床心理士、コーディネーターなど人的リソースの確保や画像診断部門との密な連携が求められること、かかる費用が大きいことが挙げられる。そのため、いかに強固な研究体制を構築できるかが最大の課題である。また、バイオマーカーとして脳の変性病態をより良く反映する脳脊髄液の有用性はいまだ高い状況ではあるが、侵襲の少ない血漿バイオマーカーの妥当性の検証が進められている。

アルツハイマー病は神経変性疾患の中で最も治療薬開発が盛んであるが、現在に至るまで疾患修飾薬の治験は失敗続きであった。その中で、昨今、複数の抗アミロイドβ抗体薬が第 2/3 相試験で、一部は部分的にだが有望な結果を出している。2021 年アデュカヌマブが最近米食品医薬品局（FDA）で認可されたが、効能実証の不確実、アミロイド関連画像異常（Amyloid-Related Imaging Abnormalities; ARIA）などの懸念事項によりわが国での承認は見送られた。しかし、抗プロトフィブリル抗体薬であるレカネマブが昨年 FDA、そしてわが国で承認され、臨床現場での使用が可能になった。この流れに即応できるような、安全性確保と患者登録、並びに診療連携システムの準備が必要である。薬剤の有効性を最大化す

るため、投与時期を早期化する工夫も行われており、2010 年代前半から行われている A4 study や DIAN-TU に引き続き、いくつかの超早期大規模薬剤介入試験が進行中である。また、生活習慣介入による認知機能低下抑制効果を示した FINGER 研究に倣い、わが国を含め、世界で予防的生活習慣介入研究が進行中である。

このような介入研究の対象の多くはプレクリニカルアルツハイマー病や健常者であり、有症状者とは異なった被験者募集戦略が必要である。そこで、ウェブ経由で効率的に治験や臨床研究に適格である可能性の高い被験者を選択し、プールするトライアル・レディ・コホート（Trial Ready Cohort; TRC）の構築が進んでいる。TRC は、認知症の疫学動態調査、特別な機器を用いない日常生活における早期診断法の開発にも役割を果たすと考えられる。

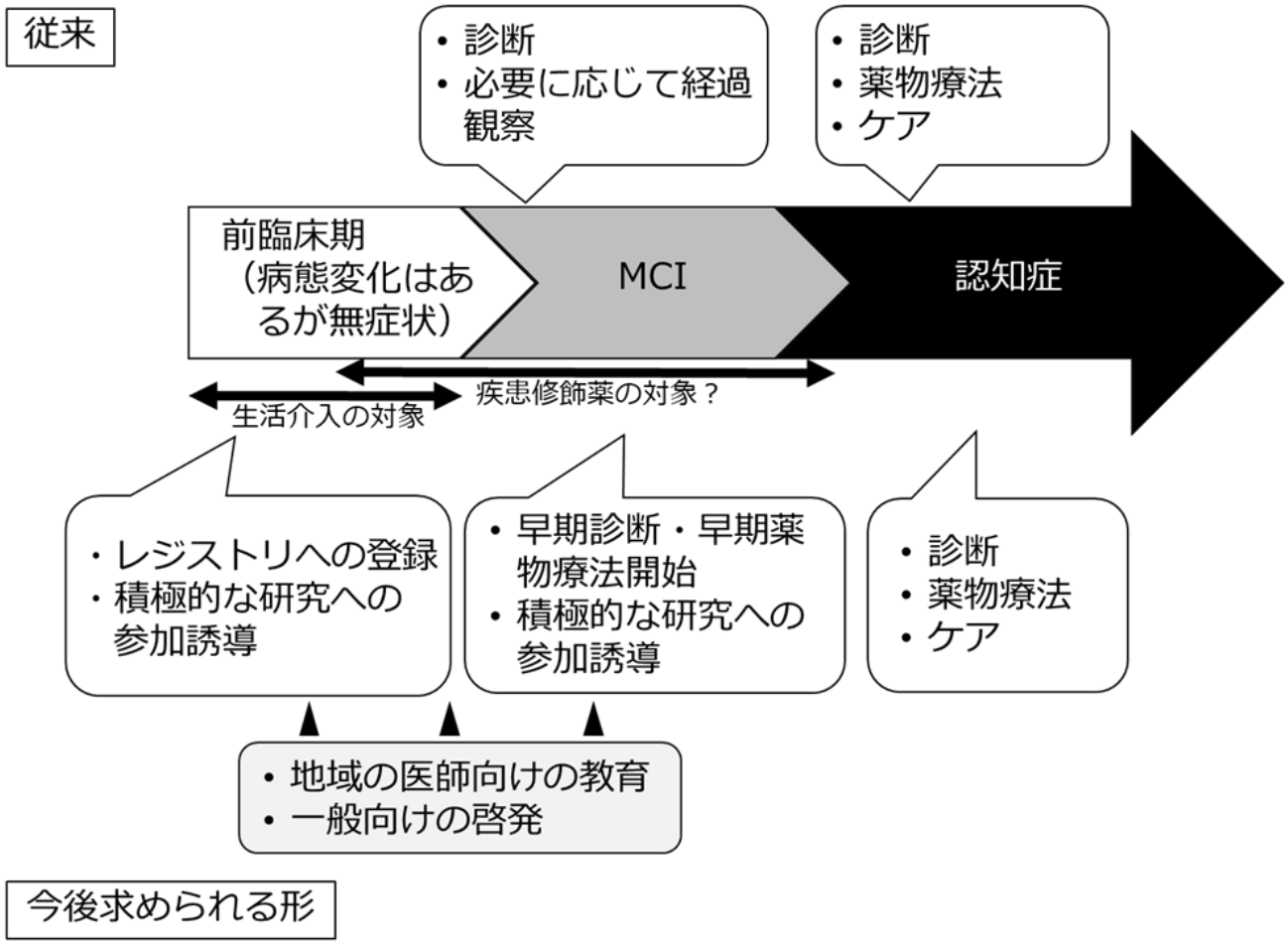
アルツハイマー病は、一部の遺伝性病型を除き原因・発症機構は未だ十分には解明されておらず、研究に使用されてきた実験モデルは、必ずしもヒトにおける病態を正確に再現しているとはいえない。認知症患者由来の臨床情報、画像、脳脊髄液、血液、遺伝子、脳組織、iPS 細胞などの多面的なリソースを統合的に収集し、データやリソースを外部研究者にもシェア可能な枠組みを作って、研究を推進する必要がある。また、認知症疫学・臨床研究拠点と共に病態解明のための疾患研究拠点の整備も必要で、これらの認知症研究拠点ネットワークを構築し、病因・分子病態解明及び治療･予防法開発のための研究を強力に推進する必要がある。

特筆すべきことは、認知症、中でもアルツハイマー病は加齢依存性変性疾患であり生理的加齢変化との共通点も多いことから、その制御すなわち認知症の克服は老化そのものの制御にも連なるものであり、そのインパクトは生物学的にも社会的にもきわめて大きい。

さらに、認知症でもよく見られる高次脳機能障害としての様々な症候、例えば失語、失行、失認、計算障害、見当識障害、判断力障害、遂行力障害、常同行動などの行動異常、幻覚、妄想、うつ状態、無気力、衝動制御障害、睡眠障害などは、様々な精神疾患の症候と共通点が多い。そのため、これらの症候の責任病巣、責任回路・ネットワーク、発現機序を器質的病巣が明確でバイオマーカーが確立している脳神経疾患において解明することは、精神疾患の病態解明にも大きく貢献すると思われる。これには画像研究が特に重要となる。

これらの治療研究に加えて、無症状期から進行期まで認知症を社会で支えるシステムの構築、ケアの体制の確立、そして、それに携わる医療者の育成は、脳神経内科の重要な使命と考える。

認知症に対する研究・治療のパラダイムシフト



（５）発作性神経疾患（てんかん）

トピックス

- 素因性てんかんではイオンチャネル以外の遺伝子変異が明らかになった。
- 三者間シナプスやネットワーク病態のてんかん原性への関与が明らかになった。
- 抗てんかん原性薬や医工連携による診断技術・デバイスの開発が望まれる。
- ネットワーク病態の理解からテーラーメイドのニューロモデュレーション治療の開発が望まれる。
- てんかん診療拠点病院の全国展開による大規模臨床研究体制の構築と包括的診療体制の整備が必要である。

てんかんは 100 万人単位で発症する頻度の高い脳神経疾患である。超高齢社会の到来で発症率・有病率とも小児・青年と高齢者に２峰性の分布となった。生命予後は悪くはないものの誰にでも起こりうる疾患であり、QOL の高い健康・長寿大国を目指すために、我が国としてしっかり取り組むべき疾患であり、正しい予防･治療法を開発し広める事が不可欠と言える。

てんかんは、国民の約 100 人に一人と高頻度に発症する疾患で、完全寛解は未だ困難ではあるが、抗てんかん発作薬の進歩により発作をコントロールすることはかなりできるようになってきた。超高齢社会が進むにつれ、小児・若年発症の患者に加え、脳卒中、認知症や腫瘍などに関連した高齢発症てんかんの増加がさらに見込まれる。治療面では、新規抗てんかん発作薬の登場で合理的多剤併用が可能となり副作用は少なくなってきたものの、未だに約３割は薬剤抵抗性（難治）である。抗発作薬はあるが抗てんかん「原性」薬がない現状を反映している。内科治療に加えて、てんかん焦点摘出術やデバイスによる緩和治療まで治療の選択肢は広いが、適切な治療選択を行わないと難治化し、また社会的影響の大きい疾患である。このような現状を踏まえ、脳神経内科医は成人てんかんの内科治療の担い手としてますます貢献が期待される。同時に、行政・関連診療科・他職種と協働して、てんかん支援拠点病院（現在 29 都道府県に限定）や包括的てんかん専門医療施設の整備を全国で展開し、大規模臨床研究体制の構築と患者の就労支援や社会参加を推進することが重要な課題である。世界的にみても、WHO が 2022 年 5 月からの 10 年間にわたる「領域横断的なてんかんと神経疾患の世界行動指針、Intersectoral global action plan on epilepsy and other neurological disorders (IGAP)」を承認し、てんかんにおいては患者の 90%がてんかんは治療可能な脳の病気であることを理解し、80%が適切な抗発作薬を享受することができ、70%が良好に発作が抑制されていることを目指す、という目標が掲げられている。

てんかん病態に関しては、素因性てんかんではイオンチャネルに加えシナプス間隙の分泌タンパクの遺伝子変異やイントロン領域の繰り返し配列の異常延長が明らかとなった。結節性硬化症で注目された mTOR 経路の遺伝性変異（生殖系・体細胞変異）が限局性皮質異形成でも生じることが明らかとなり（mTORopathies）、mTOR 阻害剤などによる precision medicine の可能性から注目される。臨床神経生理・

病理・数理の融合研究から、てんかん発作（急性症候性発作、慢性てんかん）では、ニューロンだけでなく、アストロサイトの積極的関与が明らかとなってきた。マクロレベルでは、脳波･機能的 MRI 同時計測や頭蓋内電極を用いた機能的結合（皮質律動）や因果的結合（皮質皮質間誘発電位）解析から、てんかんのネットワーク病態が明らかとなってきた。てんかん原性の解明には、このような神経回路やネットワークに注目し、エフェクトサイズの大きな遺伝子変異の iPS 細胞、脳オルガノイドや動物モデルの樹立に加え、様々な原因に共通する難治化（てんかん原性の悪化）プロセスの解明が望まれる。高齢発症てんかんは、疫学研究から脳血管障害やアルツハイマー病など変性性認知症と密な連関があることが明らかとなってきた。病態解明に向けて、シナプス過興奮、異常タンパク蓄積、神経血管ユニット障害の関連に焦点を当てた基礎・臨床研究の推進が望まれる。

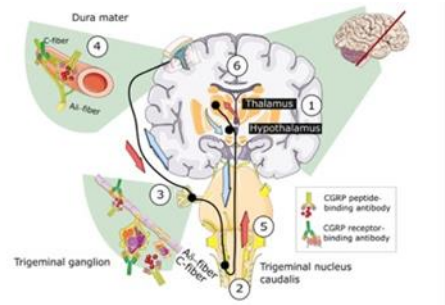
治療面では、てんかん原性を抑制する根本治療薬（抗てんかん原性薬）の研究が望まれる。また、医工連携から、神経救急の現場や在宅で簡易に使用できる超小型脳波計の開発、脳波診断における AI の活用、発作予知のウェアラブルデバイスの開発、ビッグデータからの個別化治療の推進が期待される。現在、デバイス治療として迷走神経刺激療法（vagus nerve stimulation: VNS）に加え視床前核の脳深部刺激療法（deep brain stimulation : DBS）が保険収載されている。北米では頭蓋内電極でてんかん焦点から発作発射を検知し高頻度電気刺激で介入する応答性神経刺激療法（responsive neurostimulation：RNS）が上市されている。これらの刺激療法は長期の刺激介入により発作抑制率の増加が報告されるが、その機序は未だ明らかでない。頭蓋内電極からの微小な電気刺激による刺激誘発脳電位（皮質皮質間誘発電位）を用いた因果的結合解析からはてんかんネットワーク病態の関与が推定される。ニューロモデュレーション効果の包括的理解には、分子・神経回路・ネットワークレベルでの学際的研究が望まれる。てんかんネットワーク病態の理解からテーラーメイドのニューロモデュレーション治療が可能となれば、薬剤抵抗性てんかん患者の第 3 の治療として大いに期待される。

（６）発作性神経疾患（頭痛）

トピックス

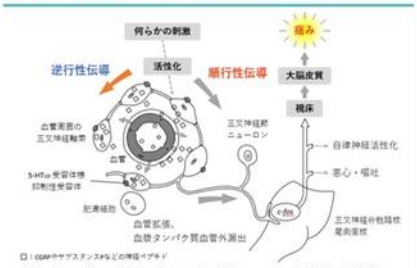
- 抗 CGRP 抗体薬、抗 CGRP 受容体抗体による片頭痛治療がわが国でも承認され成果をあげている。
- 頭痛の診療ガイドライン 2021 が作成公開された。
- 脳機能画像、分子生物学的手法を用いた片頭痛の病態に対する脳科学研究がすすめられており成果をあげている。
- 片頭痛の病態に CGRP や PACAP38 が関与していることが明らかにされ、治療薬開発のターゲットとなっている。

頭痛は、ありふれた症状で大部分の人が経験する。一次性頭痛は頭痛そのものが問題である疾患で片頭痛、緊張型頭痛、群発頭痛を含む三叉神経自律神経性頭痛などに分類されており、未解決の問題が多く残されている。片頭痛は高頻度かつ日常生活の支障が非常に大きい脳神経疾患である。片頭痛の急性期治療は、トリプタンの登場により進展したが対症療法に留まっており、急性期治療薬の使用過多による慢性化が解決すべき課題となっている。トリプタンは血管収縮作用があり虚血性心疾患や脳血管障害のある片頭痛患者には使用できなったが、安全性の高いラスミジタンが開発され使用可能となっている。三叉神経血管系の神経原性炎症に重要な役割を果たすカルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）をターゲットとした薬剤の開発が進められ、抗 CGRP 抗体薬（ガルカネズマブ、フレマネズマブ）、抗 CGRP 受容体抗体薬（エレヌマブ）が片頭痛の予防薬として使用可能となり、片頭痛治療が大きく進展した。さらに低分子の CGRP 拮抗薬（ゲパント）が開発されている。多くの頭痛患者がこれらの新規治療にアクセスでき、その恩恵に浴せる環境を整備する必要がある。研究面では、頭痛の動物モデルの開発、原因遺伝子や関連遺伝子の探索がなされ、原因の一部としてイオンチャネルや神経伝達物質との関連が見いだされている。さらに脳機能画像による痛みの機序に関する研究が進行している。これらを推進し、正確かつ早期の診断を可能とし、より効果的な個別化治療・予防法を開発する必要がある。頭痛性疾患の診断には国際頭痛分類第３版の日本語版が作成されている。また、わが国における頭痛医療の均てん化と標準的治療の普及を推進するために「頭痛の診療ガイドライン 2021」が作成され公開されている。

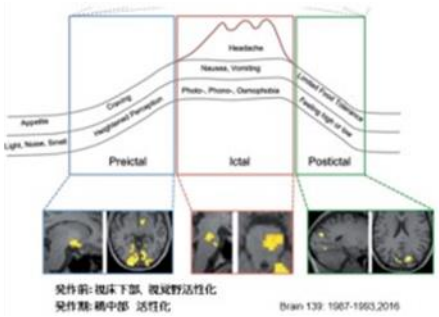


Neurol Clin neurosci 2020;8:120-127

片頭痛の三叉神経血管説

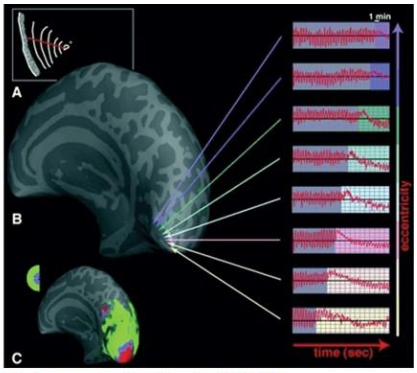


Moskowitz, MA.: Trends Pharmacol Sci. 1992;

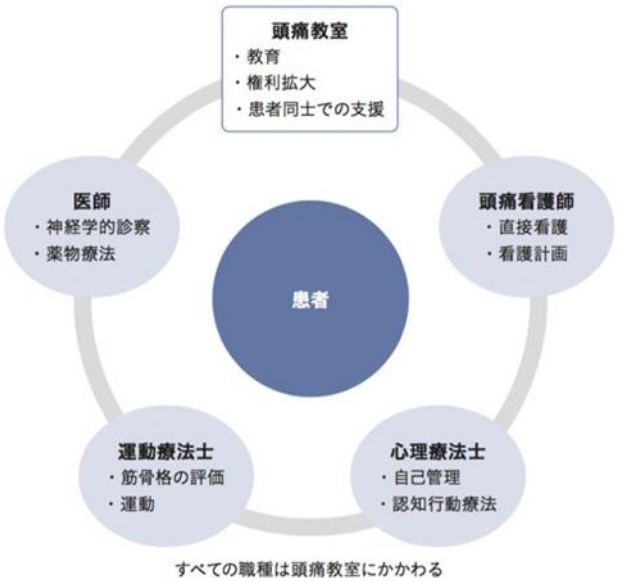


発作前: 視床下部、視覚野活性化
発作期: 橋中部 活性化

Brain 139: 1987-1993,2016



Schott, G. D. Brain 2007



すべての職種は頭痛教室にかかわる

集学的プログラム（頭痛の診療ガイドライン2021、p65）

CGRP関連抗体薬

	ガルカネズマブ	エレヌマブ	フレマネズマブ
標的	CGRP	CGRP受容体	CGRP
抗体の種類	ヒト化抗体	ヒト抗体	ヒト化抗体
投与方法	皮下注	皮下注	皮下注
投与頻度	1ヶ月	4週間	4 or 12週間
初回投与量	240mg	70mg	225 or 675mg
2回目以降	120mg	70mg	225 or 675mg

（7）神経変性疾患

トピックス

- 遺伝性神経筋疾患への核酸医薬・遺伝子治療薬が承認された。
- エクソームシークエンスの実装により、多くの遺伝性疾患の診断が可能となった。
- タウの PET リガンドが開発された。
- 変性疾患の原因タンパク質について、その構造、物理特性が解明された。
- 変性疾患において、プリオン仮説の実証が進んだ。
- 今後、超早期診断と予後予測を見据えた、レジストリ整備と研究が必要である。
- 今後、核酸個別化治療を見据えた制度整備が必要である。

神経変性疾患領域は、根本治療の幕開けの時代にある。まず、脊髄性筋萎縮症（SMA）に対する核酸医薬、遺伝子治療が実現した。これは、遺伝性の神経変性疾患に対し、人類が初めてその予後を目に見える形で変えた事例である。またデュシェンヌ型筋ジストロフィー症、遺伝性 ATTR アミロイドーシス（家族性アミロイドポリニューロパチー）に対しても核酸医薬が実現した。重要なことは、遺伝性の神経変性疾患に対し、核酸医薬や、遺伝子治療による根本治療原理が確立した事である。この戦略は、理論上、全ての遺伝性神経変性疾患に応用可能である。実際、家族性筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病への核酸医薬の治験も開始され、病原タンパク質の減少が報告されている。また、各家系の変異をターゲットとした個別化された核酸医薬の治験も開始され、究極の個別化医療が実現しようとしている。

この流れの中、希少疾患の治験方法、核酸医薬の治験方法について、いままでの治験とは別の視点で整備される必要がある。また、治療の時代であるからこそ、未発症者の遺伝子診断、治療介入開始時期について、ELSI を洗い出し、社会制度を整備する必要がある。さらに、遺伝性神経変性疾患への究極の治療方法として、体細胞レベルでの遺伝子編集治療も視野に入ってきている。この治療方法に対しても、倫理的、制度的な問題点の洗い出しと、社会制度の整備を進める必要がある。同時に、これらの治療に関する知財獲得を積極的に推進する。来たるべき核酸医薬、遺伝子治療の時代に、我が国が国際的なイニシアチブをとるべく、官民が連携し取り組むことが望まれる。

一方、大多数を占める非遺伝性の孤発性神経変性疾患は、その蓄積するタンパク質が同定され、病態の理解が進んだ。まず、蓄積タンパク質には、液–液相分離という物理特性があることが判明した。液 - 液相分離という現象は、アミロイド凝集体を作るようなタンパク質や RNA などが分子的相互作用を持って高濃度に集合する現象のことで、多くの神経変性疾患にみられるタンパク質凝集体ができるきっかけになる可能性が示された。また従来蓄積タンパク質が同じでも、異なる病型を取ることが謎とされてきたが、クライオ電顕により、同じタンパク質でも、病原性をもつ状態の高次構造が、疾患毎に異なることが判明した。また、患者の脳内から抽出した凝集体をマウスの脳に打ち込むと、内在性の同一のタンパク質を巻き込んだ凝集の伝播が引き起こされること、さらにはその凝集体の構造は元の患者脳内の

凝集体と類似する構造であることが示された。これらの知見は、神経変性疾患の、いわゆるプリオン仮説を強く示唆する。構造変化や、その伝播に影響を与える要因の検討から、全く新しい治療方法の開発が試みられている。この分野では、生物物理、先端顕微鏡学など、他の領域の科学者の積極的な参入が革新をもたらしている。我が国でも、大型放射光施設 SPring-8 によるα-シヌクレイン構造の解明など、他分野の知の積極的な融合が成果を上げている。しかし、未だ十分ではなく、今後、応用物理学者、応用数学者などの、神経病態学分野への積極的な参入を可能とする研究の場の整備と、それを担う人材の育成が望まれる。

また、基礎的な研究から、これらのタンパク質の量の動的平衡状態の乱れが、異常な相転換を誘導することが判明しつつある。この仮説から、これらのタンパク質に対する、抗体療法が提案され、アルツハイマー病に対し、抗アミロイドβ抗体医薬であるレカネマブが、我が国で初めての疾患修飾薬として承認された。同様に、タウ、α-シヌクレインに対する抗体療法の治験も開始されている。また、タンパク質の安定化作用を持つアルギニンの脊髄小脳失調症に対する治験も国内で行われた。多系統萎縮症に対しては、関連遺伝子解析から候補となったコエンザイム Q10 の治験が行われ、有効性が実証された。一方、我が国では、孤発性神経変性疾患患者由来の多数の iPS が作成され、これらを用いた薬剤スクリーニングにより、候補薬剤が示され、治験が進められている。この様に、現在、様々な治験が、孤発性神経変性疾患に対し進められる時代となった。

治験の時代に入り、神経変性疾患の早期の診断と、正確な予後予測の重要性が改めて認識されている。脳神経疾患では、現在の医療手技で検出できる“いわゆる発症時”では、治療介入には遅いと考えられる。この時期には、すでに多くの神経が失われ、異常タンパク質も広範囲に広がっている。治験を成功させるためには、より早期の介入が必要である。その為には、発症前、もしくは超早期の診断技術の開発が急務である。この目的で、各蓄積タンパク質に対する特異的なリガンドを用いた PET は、期待できる手法である。この分野では、我が国がリガンドの開発で先行している。また、血液や脳脊髄液を用いて、神経細胞死を反映するバイオマーカー、病的タンパク質を増幅し検出する方法の開発が進められている。我が国では、質量分析法を用い、血清からアルツハイマー病の早期診断を可能とする技術が開発された。さらに、パーキンソン病に対して、血清中のαシヌクレインのシードを検出する技術が開発された。今後、超早期、もしくは発症前の非侵襲的な診断技術、そして、その進行を鋭敏に捉える技術の開発が、精力的に推進されるべきである。疾患進行予測や診断に関しては、AI・数理モデルを積極的に導入し、病態機序の数理モデルをふまえた上での、実用性の高い、疾患進行モデルの作成が望まれる。これにより治験がより効率的に進められることが期待される。

神経変性疾患研究には、疾患レジストリが重要である。我が国では、難病法などにより、これらの疾患の患者さんの、医療アクセスが担保されており、大変優れている。しかし、そのレジストリの作成は、残念なことに、不十分である。我が国ではプリオン病や筋ジストロフィー症、ALS、成人 SMA のレジストリが軌道に乗っている。これらを手本とし、今後、日本人に於ける、神経変性疾患のレジストリの整備が望まれる。一方、発症前の先制医療をめざし、我が国でもパーキンソン病やレヴィ小体病の前駆期

コホート研究が行われており、さらなる拡充が望まれる。さらに、生体試料、剖検組織の、バンク化の推進とデータの集約化が必要である。特に、神経病理の研究の場が少なくなりつつあり、早急な対処が必要である。ヒト神経組織を用いた研究の重要性は、全く失われていない。死後組織の集積は、わが国に優位性があり、量・質共に国際的に牽引してきた分野である。事実、我が国の良質な脳病理検体を用いたクライオ電顕から、疾患タイプ特異的な凝集体構造の違いが見出されている。しかし、近年、この分野での人材育成が困難となっている。この優位性を失わない為に、研究の場の整備と、人材の育成が急務である。

ゲノム解析研究によって、ほぼすべての遺伝性神経変性疾患の遺伝子が単離され、孤発性神経変性疾患の関連遺伝子群も単離された。これらの遺伝子から、各々の疾患の、病態分子ネットワークが明確となった。現在、明らかとなったネットワークの各分子をターゲットとした治療方法の開発が試みられている。また、これらの遺伝情報は、早期診断や病態予測にも寄与すると考えられ、がんゲノム解析の様な情報の集約化が必須である。

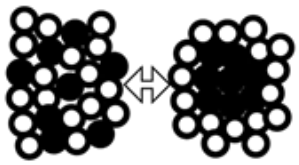
一方、神経変性疾患の病態研究は、グリア細胞、脳小血管、排泄系など、神経以外の組織の寄与が明らかとなった。米国では、神経変性疾患への脳小血管の寄与、免疫系の寄与について、過去 10 年、強く推進を図り、この分野の世界的な研究を牽引している。しかし、我が国では、脳循環系、免疫系の研究者と、変性疾患の研究者との交流が少なく、これらの分野横断型の研究のより一層の拡充が必要である。これらの解析には、一分子解析、マルチオミックス解析、シングルセル解析、二光子励起レーザー顕微鏡、透明化技術、先端画像解析技術などが必須であり、免疫学、循環学、組織学などの知識を総合する必要がある。また生化学解析で得られるデータ量は爆発的に増加しており、データ駆動型の解析には数学的解析が必須である。このように、より多分野の知識が必要とされ、さらに、モデル動物研究と、ヒト研究を融合していく必要がある。今後の病態研究は、より広い視野でこれらの研究を鳥瞰、統合していく必要がある。現在の AMED を中心とした疾患研究支援は非常に狭い成果主導型であり、このような融合型の研究領域の育成にはそぐわない。このような融合領域の形成と育成の為に、探索的であり、かつ融合型の研究支援制度が強く望まれる。

一方、失われた神経機能・神経細胞に対するリハビリテーションや再生医療による治療も重要である。リハビリテーションとしては、我が国で開発されたサイバニクスによる随意運動障害治療の、さらなる普及・研究が期待される。また再生医療に関しては、パーキンソン病に対し、iPS 細胞を用いた細胞移植・再生治療の治験が開始され、その成果が期待される。また MR ガイド下集束超音波療法による回路操作を用いた、運動障害の改善治療方法の研究も進んでいる。

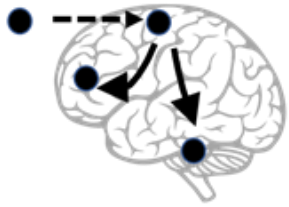
神経変性疾患への治療の扉が開く

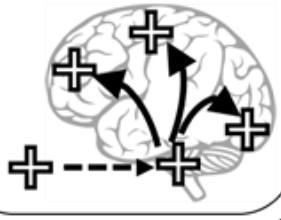
基礎病態研究

液-液相分離



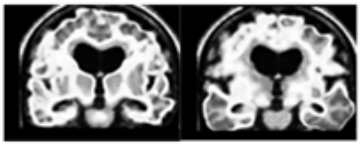
プリオン仮説の実証





診断技術

タウPET



Alzheimer病の血液診断

エクソームシークエンス

治療革新

核酸医薬・遺伝子治療薬

SMA
ATTRv
(FAP)
DMD

DMD：Duchenne muscular dystrophy

治療の時代に必要とされること

- 超早期精緻診断
- レジストリーの整備
- 個別化治療を見据えた制度整備

（8）神経感染症

トピックス

- マルチプレックス PCR である髄膜炎・脳炎パネルが承認され神経感染症の臨床診断に実用化されている。
- ワクチン定期接種化によりインフルエンザ菌髄膜炎症例はほぼなくなったが、肺炎球菌においてはワクチンでカバーされていない血清型感染症が増加しているため、新規ワクチンの導入が準備されている。
- 自己免疫性脳炎に関わる種々の神経細胞表面抗原と臨床スペクトラムが解明されつつあり、国内でも自己免疫性脳炎を対象にした臨床試験が進められている。

髄膜炎・脳炎は、重症化すると恒久的な脳損傷による重篤な後遺症、さらには致死的転帰も招くことがあるため、迅速な診断と早期に的確な治療を開始することが必要な Neurological Emergency の疾患として位置づけられている。髄膜炎・脳炎に対する抗菌薬や抗ウイルス薬の治療が進歩したが、原因は細菌、ウイルス、結核、真菌など感染症のほか自己免疫機序によるものなど多岐にわたるうえ、臨床現場では速やかに原因病原体を同定することが困難な時も少なくなく、必ずしも満足すべき治療成績は得られていない。以上を踏まえて髄膜炎・脳炎の診療では、年齢や基礎疾患などから原因微生物を考え、推定される原因微生物をカバーする初期治療（Empiric Therapy）をできるだけ早期に開始することが最優先であり、原因微生物の同定後に確定的治療（Definitive Therapy）につなげる必要がある。これまで一部の病原体に対する PCR 法が臨床診断に用いられてきたが、2022 年に保険収載された FilmArray 髄膜炎・脳炎パネルは約 1 時間でウイルス、細菌、真菌を含む計 14 種の病原体を検出できるマルチプレックス PCR であり臨床的有用性が高く実用化されている。ただし、結核菌を含めて FilmArray 髄膜炎・脳炎パネルに含まれていない病原体もあるため、従来法との相補的な診断は必要である。また、メタゲノム次世代シークエンシング技術など新たな診断技術の開発にも取り組みを続ける必要がある。

Haemophilus influenzae type b（Hib）ワクチンと 13 価結合型 *S. pneumoniae* ワクチン（PCV13）の定期接種化により Hib 髄膜炎の症例はほぼ消失した。一方、肺炎球菌では PCV13 でカバーできない血清型による感染症が増加し罹患率の減少は約 60%にとどまっている。PCV13 非含有血清型の中には相対的に侵襲性が比較的高く、重篤な臨床転帰との関連を指摘されている血清型も報告されているため、より幅広い血清型の肺炎球菌に有効な新規ワクチン開発が試みられている。その中で 2022 年に PCV15 が国内薬事承認され高齢者または肺炎球菌に罹患するリスクが高いと考えられる成人を対象として任意接種が可能となり、2024 年 4 月からは小児の定期接種に導入されている。また 2024 年 3 月には PCV20 が国内で製造販売承認され使用に向けて準備されており、海外では多価結合型ワクチンの開発も進められている。抗補体モノクローナル抗体製剤の使用は、髄膜炎菌感染症の発生リスクを 1,000～2,000 倍増加させると

され、治療患者には事前の髄膜炎菌ワクチン接種が求められるが、完全予防は難しい。そのため、患者と医療者に対する疾患啓発、早期受診と迅速治療の重要性など髄膜炎菌感染症リスク管理を周知する必要がある。今後も神経疾患、中でも神経免疫疾患に対する分子標的薬の使用が増加することが見込まれるため、感染症リスク対策に一層取り組む必要があると考えられる。

急性脳炎の原因は約 40%が感染性脳炎であり、単純ヘルペスウイルスは全体の約 20%を占めることから、抗ウイルス薬による早期治療の重要性がすでに認識されている。しかし、原因不明例は約半数に上り、最近では原因不明とされてきた脳炎患者の中から、N-methyl-d-aspartate 型グルタミン酸（NMDA）受容体を含む脳神経細胞表面の受容体や膜蛋白に対する抗体群（神経細胞表面抗体群）が関与する自己免疫性脳炎があることが判明している。自己免疫性脳炎は急性脳炎の 20～30%を占める実態も明らかになり、急性脳炎における重要な鑑別疾患となっている。神経細胞膜表面蛋白を標的とする自己抗体群が神経細胞障害を引き起こすメカニズムとして、これらの抗体群が細胞表面標的蛋白の発現を可逆的に低下させることが見いだされており、免疫療法の遅れが重症化や転帰不良につながる。そのため、第 1 選択治療として副腎皮質ステロイドや免疫グロブリン療法を開始し、第 1 選択治療の効果が不十分な場合は、第 2 選択治療としてシクロホスファミドやリツキシマブの免疫抑制薬を使用することが海外の報告をもとに推奨されている。しかし、これらの薬剤はいずれもわが国では保険未承認であり、特に日本の臨床現場でリツキシマブを使用することは難しい状況である。国内では 2024 年 3 月時点で、自己免疫性脳炎に対する免疫グロブリン療法、NMDAR 抗体陽性または LGI1 抗体陽性の自己免疫性脳炎を対象にしたサトラリズマブの臨床試験が進行している。

神経感染症の治療は、単に病原体に対する治療のみでは不十分であり、感染に伴って生じる宿主免疫応答などの生体防御機構に対する治療も必要があることが明らかになってきている。また、単純ヘルペス脳炎などウイルス感染症を契機に神経細胞表面抗体が産生され、自己免疫性脳炎として脳炎が再発することがあることも判明している。今後は、神経感染症と自己免疫性脳炎を統合的に捉えた早期診断法の開発と診療アルゴリズムの構築が求められる。また、治療成績をさらに向上させるためには、病原体に対する新規薬剤の開発に加え、感染と免疫系のクロストークの解明と発症病態に基づいた新たな治療戦略の策定が必要である。

（9）COVID-19

トピックス

- オミクロン株派生型による感染であっても、脳炎・脳症や脳卒中などの神経筋合併症を認め、予後が不良となる。
- 長期間症状が持続する患者（いわゆる long COVID）やワクチン後の副反応においても、神経筋領域の症候や疾患が多い。
- long COVID、ワクチン後副反応に対する病態解明と、診療体制ならびに治療法の確立は総力を上げて取り組むべき課題である。

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）では、急性期において頭痛やめまい、筋痛、嗅覚・味覚障害などの神経筋症状をしばしば認める。また脳炎・脳症から脳卒中、運動異常症、末梢神経障害、筋炎に至るまで、きわめて多彩な神経筋合併症をきたしうる。これらの合併症のうち、脳炎・脳症や脳卒中などを認める場合、生命予後は不良となる。オミクロン株派生型による感染であっても、免疫力の低下した高齢者や何らかの併存疾患を有する患者、ワクチン未接種者などでは生じうる。これらの合併症の病態機序としては、SARS-CoV-2 ウイルスの脳や血管への直接感染、血液脳関門の破綻、血栓形成、サイトカイン血症や自己抗体による間接的な神経障害などが関与する可能性が示唆されている。患者の予後を改善するためには、個々の合併症の病態を解明すること、ならびにその病態にあった治療法を確立する臨床試験の推進が我が国でも求められる。

また感染後、長期間症状が持続する患者が存在する。COVID-19 では発症から 4 週までを急性期、4 週から 12 週までを亜急性期、それ以降を慢性期と呼ぶが、このうち亜急性期と慢性期の症状を合わせて long COVID、もしくは急性期後 COVID-19 症候群と呼ぶ。また世界保健機関（WHO）は post COVID-19 condition という名称を提唱している。具体的な症候としては関節痛、咳、呼吸苦、動悸、胸痛、脱毛に加え、brain fog、物忘れ、慢性疲労、頭痛、しびれ・疼痛、嗅覚・味覚障害、筋痛などの神経筋症状を呈する。brain fog は「脳の中に霧がかかったような」状態になる認知機能障害の一種で、記憶障害、知的明晰さの欠如、集中力不足、精神的な疲労などが生じる。慢性疲労は持続性で、日常生活や就業が困難になることもあり、筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群との類似性も指摘されている。感染者数の増加に伴いこれらの後遺症を呈する患者は増加の一途をたどり、社会的な損失も大きいものと推測される。特に COVID-19 の罹患が将来の認知症発症の危険因子となることを示す複数の報告がなされている。推進すべき研究としては、まずこれらの患者に対する診療体制とケアモデルを確立することが挙げられる。かかりつけ医と脳神経内科専門医の役割や連携方法を構築することは喫緊の課題と言える。具体的には適切な問診と検査、そして検査異常を認めた場合と認めない場合の対処法や連携を確立する必要がある。また薬物療法を開発するためには病態機序の解明が不可欠である。これまで long COVID の病態機序として、組織内に残存するウイルス抗原・RNA により引き起こされる慢性炎症、急性ウイルス感染後に誘

発される自己免疫、細菌叢またはウイルス叢の dysbiosis、未修復組織傷害などが指摘されているが、今後の一層の解明が求められる。そのうえで、病態機序に基づく治療の有効性を検証するための臨床試験を推進する必要がある。加えて long COVID の発症を予測する危険因子や、診断や重症度、治療効果を判定するためのバイオマーカーを同定する必要がある。これらを行うためには、海外における研究が示したように、Electronic Health Record（EHR）を用いた大規模な患者登録システムが必要であり、我が国でも速やかな導入・整備が求められる。

ワクチン後の副反応に対する研究も必要である。ワクチンは long COVID の発生を抑制することが明らかにされたが、一方で副反応もきたす。具体的には心筋炎、心膜炎、ギラン・バレー症候群、脳静脈洞血栓症、若年女子に多い機能性運動障害などがある。神経領域の副反応が多く、病態や治療法の開発を進める必要がある。Long COVID と同様に診療体制を確立すること、病態を解明し、治療法や予防法につなげることが求められる。

（１０）免疫介在性神経疾患

トピックス

- 免疫学的な病態（自己抗体など）に基づく診断学が実践されるようになった。
- 長期予後を見据えた病態修飾もできるようになった。
- 特定のリンパ球や補体・サイトカインなどを標的とした分子標的薬剤の開発が進められている。
- 治療リスクを最小化する方法論の確立や、我が国における疾患レジストリの充実とリバース・トランスレーショナルリサーチの促進が必要である。
- モノクローナル抗体などのバイオ医薬品が治療に利用可能となった。
- 大型血管炎の診断に FDG-PET が保険適用となった。
- 研究拠点整備と、他学会との連携を推進する環境を整える必要がある。

多発性硬化症（MS）、重症筋無力症（MG）などの免疫機序を介した神経難病（神経免疫疾患）は、我が国の生活の欧米化などに伴い、急速に増加してきている。神経免疫疾患の診断マーカーとしては、従来からよく知られている MG のアセチルコリン受容体抗体や MuSK 抗体に加えて、ギラン・バレー症候群のガングリオシド抗体、視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）のアクアポリン 4 抗体、免疫介在性脳炎などの NMDA 受容体抗体や LGI1/Caspr2 抗体、封入体筋炎の cN1A 抗体、壊死性ミオパチーの SRP 抗体や HMGCR 抗体、自己免疫性自律神経節障害の gAChR 抗体など、続々と新しい自己抗体が発見され、その分子病態の解明が進むとともに、従来、免疫機序が想定されていなかった脳神経疾患においても、関連する自己抗体が発見されるなど、免疫介在性の脳神経疾患の範囲は拡大しつつある。あるいは MOG 抗体関連疾患のように、自己抗体を基点とした診断名の再編を試みる動きもある。さらに、がん領域における PD-1 抗体に代表される免疫チェックポイント阻害薬の台頭により、治療合併症として生じる免疫介在性の脳神経疾患も増加している。

これら神経免疫疾患の治療は、副腎皮質ステロイドや免疫抑制剤などの従来の選択肢に加えて、近年、分子標的薬の開発が進み、新たな選択肢が急速に増加している。たとえば MS では α4 インテグリンを標的とするナタリズマブや CD20 を標的とするオファツムマブ、MG や NMOSD では補体 C5 を標的とするエクリズマブ・ラブリズマブが上市され、さらに MG には補体 C5 を標的とするジルコプラン、胎児性 Fc 受容体（FcRn）を標的とするエフガルチギモドやロザノリキシズマブ、NMOSD には IL-6 受容体を標的とするサトラリズマブや CD19 を標的とするイネビリズマブも上市され、CD20 を標的とするリツキシマブの効能にも NMOSD の再発予防が追加された。さらに新たな分子標的薬の臨床開発も進められている。新しい治療薬の確立により、より強力な、あるいは新たな病態修飾効果が得られる一方で、進行性多巣性白質脳症や侵襲性髄膜炎菌感染症などの治療薬特異的な合併症も生じており、治療に伴うリスクマネジメントが求められるようになっている。

神経免疫疾患は、総じてライフスタイルの変化の影響を大きく受けるので、引き続き全国的な疫学的動向を、臨床疫学調査によって絶えず監視していくことが不可欠である。同時に疾病自然史、各治療薬の長期的な病態修飾効果の実態把握やリスク管理のため、従来から実施されている定期的な全国臨床疫学調査に加えて、喫緊に疾患レジストリを構築する必要がある。我が国固有の疾患データを基に、診断、治療反応性、予後予測などのバイオマーカーやアルゴリズムを見出し、個別化医療の実装へ繋げることが重要である。これには、臨床情報と連動した、従来の自己抗体や HLA などの免疫学的分子の系統的な探索、GWAS やエピゲノム解析などの遺伝学的な網羅的解析に加え、一細胞オミクス・空間オミクス解析を展開することにより、基礎的病態研究にとどまらず、創薬などへ臨床応用できる可能性がある。さらに、これら包括的な疾患レジストリを用いて、アジアや欧米の研究機関との共同研究により人種による異同などを解明することが望まれる。特に中枢神経系疾患においては、加えて MRI や PET などの構造ないし機能に関する画像データを同時に対比させていくことが重要である。すでに慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー（CIDP）および NMOSD については疾患レジストリ登録がそれぞれ開始された。これまで同様に基礎研究に根ざしたトランスレーショナルリサーチを推し進めつつ、臨床医学より得られたデータに基づくリバース・トランスレーショナルリサーチを促進し、これらの有機的な連携を通じて、診断・治療の最適化と、unmet medical needs の抽出とそれに対する革新的治療の開発を可能にすることが重要である。

全身的な免疫・炎症病態は同時に神経系を侵すことがある。これらの疾患は近年の分子標的薬の発達により特異的な治療方法が開発される可能性があり、より精力的な疾患の集積が重要である。中枢神経を主として標的とする疾患には、ベーチェット病、全身性エリテマトーデス、橋本脳症、スイート病、末梢神経を標的とする疾患にはシェーグレン症候群、筋を標的とする疾患には多発筋炎・皮膚筋炎がある。サルコイドーシスは、中枢神経、末梢神経、筋のいずれも標的とし得る。血管を侵し、神経障害を来す疾患は、大血管を主座とする高安動脈炎、巨細胞動脈炎、中血管を主座とする結節性多発動脈炎、小血管を主座とする ANCA 関連血管炎（顕微鏡的多発血管炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、多発血管炎性肉芽腫症）などがある。その他、血栓により中枢神経症状を来す抗リン脂質抗体症候群や、リウマチ性多発筋痛症、RS3PE（Remitting Seronegative Symmetrical Synovitis with Pitting Edema）症候群などがある。近年この分野では好酸球性多発血管炎性肉芽腫症に対する抗 IL-5 抗体などモノクロール抗体を含むバイオ医薬品の開発が急速に進んでおり、治療の選択肢が広がった。一方診断においても 2018 年から高安動脈炎、巨細胞動脈炎に対する FDG-PET 検査が保険適用となった。今後適切な診断・治療により良好な転帰が期待できる症例が増えると予想される。

これらは、全身疾患であるため、多くの臓器別の専門家が参画しているが、脳神経内科医の関与は十分ではない。しかし、神経病変は、ADL と QOL に最も大きく影響を与える。また、脳・神経系の免疫システムは全身のそれとは異なる。これらの点から、臨床面、基礎面で、より多くの脳神経内科医の参加と貢献が必要である。症例、リソースの集積を念頭に置いた、研究拠点整備と、他学会との連携を推進する環境を整える必要がある。

（１１）末梢神経疾患

トピックス

- 遺伝性 ATTR アミロイドーシス（家族性アミロイドニューロパチー）の予後が siRNA 治療薬により改善しつつある。
- 慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー（CIDP）、多巣性運動ニューロパチー（MMN）、ギラン・バレー症候群（GBS）の国内ガイドラインが改訂された。
- CIDP、ギラン・バレー症候群における生物学的製剤の開発が進んでいる。
- CIDP のレジストリが構築され登録が進められている。

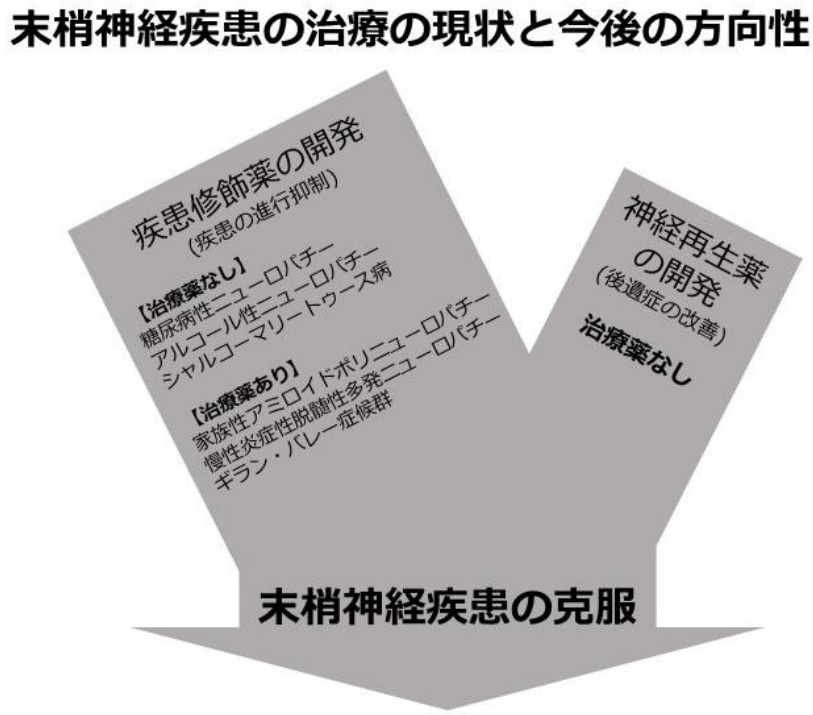
末梢神経は中枢神経系（脳・脊髄）と末梢効果器（筋肉、感覚受容器など）を結ぶ伝導路である。末梢神経の障害（ニューロパチー）は筋萎縮・筋力低下、感覚障害（しびれ感、痛み、無感覚）、自律神経障害（たちくらみ、発汗障害、陰萎など）などの症候としてあらわれる。いずれも患者の ADL と QOL を大きく損ない、また、咽頭・喉頭筋や呼吸筋の麻痺は嚥下障害や呼吸障害をきたし致命的となりうる重要な疾患群である。しかし、患者の治療という観点からは、まだ不十分な現況にあると言わざるを得ない。この原因は、①原因疾患が common disease から希少疾患まで極めて多岐にわたるため、治療の大前提となる正確な診断のためには、現状で大きく不足している脳神経内科専門医による診察・検査が必須であること、②疾患特異的な治療法が確立した疾患がまだ少数にとどまっていること、③重篤な疾患の多くは希少疾患であり、病態解明及び医薬品開発が困難であることの 3 点に集約することができる。

末梢神経障害は脳神経内科外来の初診患者の約 10%強を占め、わが国での患者数は約 1,000 万人と推定される重要な疾患群である。なかでも患者数の多い common disease は糖尿病性ニューロパチー（国内推定患者数 430 万人）とアルコール性ニューロパチー（同 220 万人）の 2 つである。高血糖、大量飲酒などの直接的原因の排除が第一義的な治療法であるが、多くの患者はこの目標が十分に達成できず、ニューロパチーの進行によって足壊疽、足切断などを余儀なくされている。特に有病者数の多い、糖尿病性ニューロパチーについては、疾患修飾薬の開発が急務である。

その他の主要な末梢神経疾患として、シャルコー・マリー・トゥース病、遺伝性 ATTRv アミロイドーシスなどの遺伝性末梢神経疾患、ギラン・バレー症候群（GBS）や CIDP などの炎症性末梢神経疾患などがある。遺伝性末梢神経疾患に対しては、次世代シーケンサーを駆使して、診断できる遺伝子変異のさらなる拡充を図るとともに、分子病態の解明に基づいた疾患修飾薬の開発が必要である。遺伝性 ATTR アミロイドーシス（家族性アミロイドポリニューロパチー）については、主要な原因となっているトランスサイレチン（TTR）の 4 量体の解離及び変性を抑制することでアミロイド形成を阻害するタファミジスメグルミン、変異 TTR mRNA を抑制する siRNA 治療薬が実用化され、予後が大きく改善しつつある。現在、次世代の siRNA やアンチセンス核酸などの核酸医薬やゲノム編集による治験が進行しており、今後の更なる発展が期待される。炎症性末梢神経疾患においては、CIDP、GBS に対する分子標的治療薬

の開発が進められつつある。CIDP に関しては、今後の病態解明、医薬品開発、エビデンス創出を促進するため、オールジャパン体制の症例レジストリが設立され、症例登録が進められている。また、CIDP・MMN のガイドライン、GBS のガイドラインの改定が、日本神経学会主導で行われた。

上記の診断や疾患修飾薬開発の取り組みに加え、進行した神経障害による後遺症の改善には、末梢神経再生を促す治療薬の創薬が必要である。神経栄養因子の創薬や、血液神経関門を越えて同因子を末梢神経実質内へ運搬する技術の開発、末梢神経幹内への神経幹細胞移植による神経再生技術の確立などが必要である。疾患修飾薬による原疾患の進行の抑制と神経再生の促進の両輪の実現により、末梢神経疾患は克服を目指すことが可能となる。



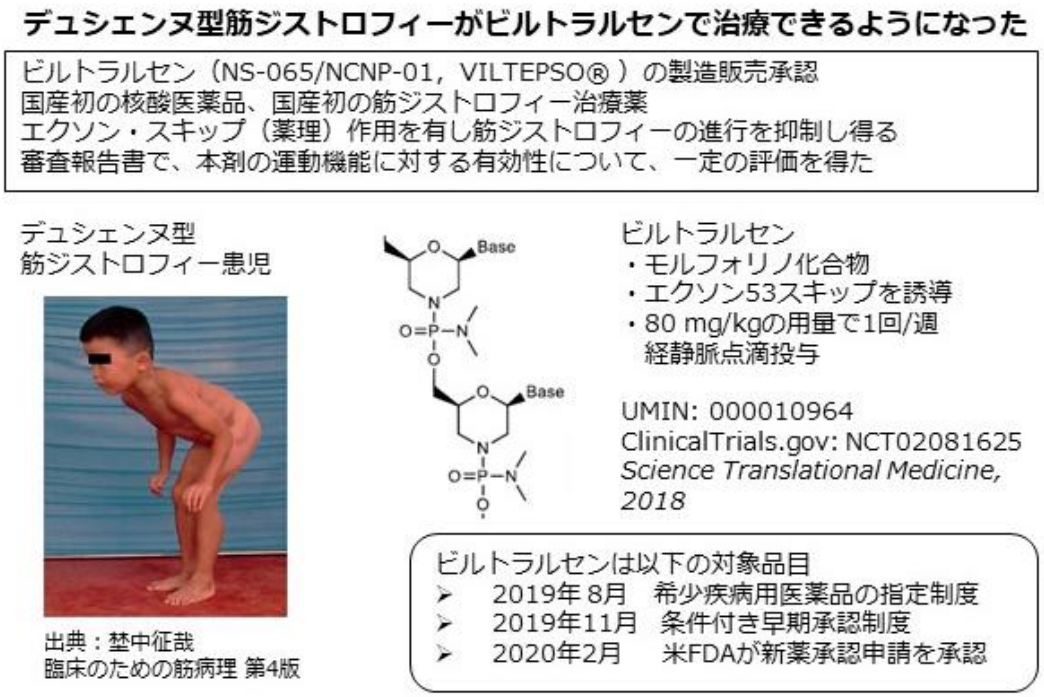
（１２）筋疾患

トピックス

- わが国で見いだされた疾患である眼咽頭遠位型ミオパチーの原因が、3 塩基リピート伸長変異であることが明らかとなった。本研究では、同一モチーフのリピート伸長変異が臨床像の類似した疾患を引き起こすという新規の概念を明らかとし、また既存の疾患概念を大きく変えることとなった。
- 今後さらに神経筋疾患におけるリピート伸長変異の同定が進むと考えられ、ロングリードシーケンスを含めた研究体制の整備が必要である。
- 遠位型ミオパチー治療のためのアセノイラミン酸が、厚生労働省の審査部会を通過し、2024 年 3 月に承認された。
- デュシェンヌ型筋ジストロフィーの治療が、エクソン 53 スキップを誘導する核酸医薬品、ビルトラルセンにより可能となった。加えて、エクソン 44、50、51 などを対象としたエクソン・スキップ治療薬の開発が日本と欧米を中心に行われている。
- 米国では、デュシェンヌ型筋ジストロフィー向けにアデノ随伴ウイルスベクターを使用した遺伝子治療薬 Elevidys が認可された。
- さらに、筋ジストロフィー治療を目指すゲノム編集薬を含む遺伝子治療の研究開発が進展している。
- ビルトラルセンの市販後の安全性および有効性の評価継続に加え、新規遺伝子治療の開発に向けた治験実施体制の整備が必要である。

筋疾患の患者数は末梢神経疾患と比較して少ないが、疾病が多岐にわたる上に特異的な治療法が確立している疾患はほとんどなく、克服研究への期待が最も高い分野の一つである。縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー（GNE ミオパチー）では、シアル酸の一種であるアセノイラミン酸による新規治療法の開発がアカデミア主導で進められ、2024 年 2 月に厚生労働省の審査部会を通過し、2024 年 3 月に承認された。小児最多のデュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）では、ステロイド治療が保健適用されていることに加えて、わが国ではスプライシングを調整してエクソン 53 スキップを誘導する、ビルトラルセンが国産初の核酸医薬品として条件付き早期承認された。ただし、ビルトラルセンによる治療対象は DMD の 8%に限定されるため、わが国では治療対象の拡大のため、エクソン 44、50、51 などを対象としたエクソン・スキップ薬の開発が進められている。日本人に特有の福山型先天性筋ジストロフィーでは、ステロイド治療と核酸医薬品の臨床試験が実施されている。成人に多い筋強直性ジストロフィー・タイプ 1 では、エリスロマイシンの有用性を検証する医師主導治験が成功裏に終了したことに加え、ギャップ

マー型アンチセンス核酸医薬に加えて、筋組織への移行性を付加した siRNA 医薬の開発が進んでいる。また、多発筋炎、皮膚筋炎に代表される炎症性筋疾患では、副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬が標準的治療として広く施行されているが、多くの患者は後遺症としての筋力低下を残し、日常生活に制限を余儀なくされている。遺伝性疾患が多いが、病因に基づいた新規治療法開発に加えて、変性・炎症によって失われた筋組織の補填としての筋芽細胞の移植や iPS 細胞を用いた骨格筋再生技術確立が求められる。また、抗炎症効果を企図した間葉系幹細胞の移植などの技術推進も重要である。これは、高齢者にみられるサルコペニアに対する治療としても重要であり、高齢期の豊かな生活の確保のために強力に推進することが必要である。

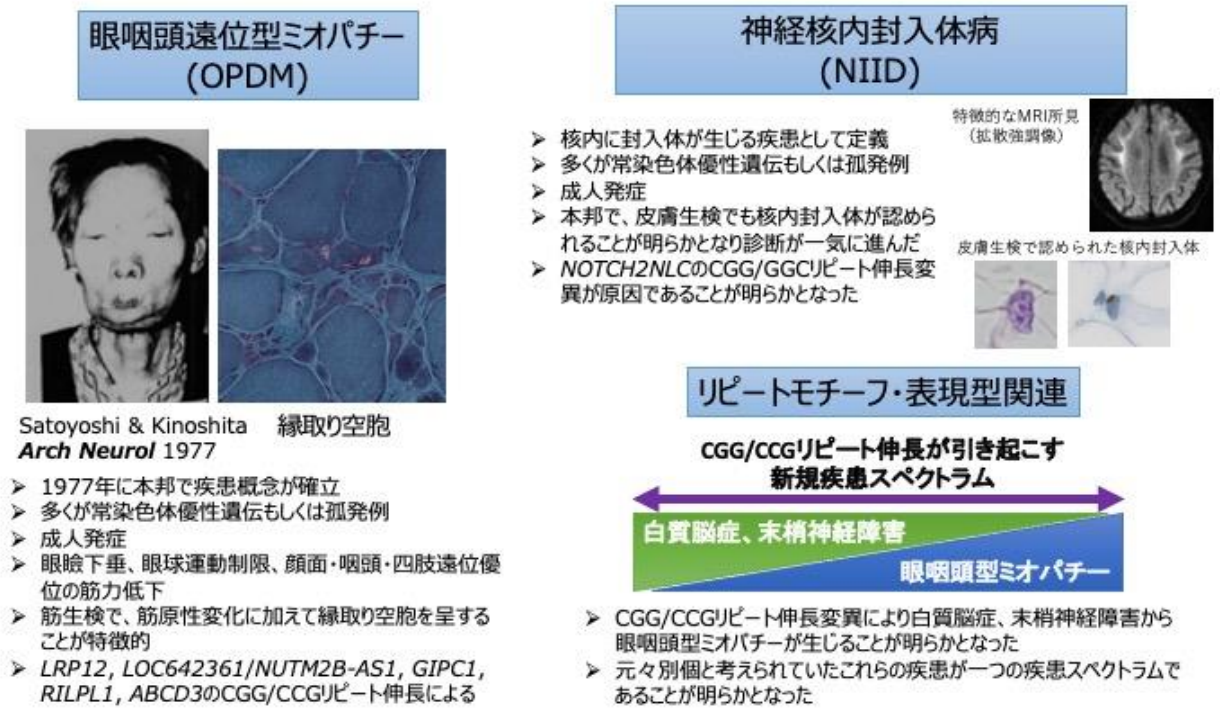


1977 年にわが国で里吉らにより疾患概念が確立された、眼咽頭遠位型ミオパチー（OPDM）について、その原因が *LRP12* の 5'非翻訳領域に存在する CGG リピート伸長変異であることが明らかとなった。CGC リピート伸長が関連する疾患としては、脆弱 X 関連振戦・失調症候群（FXTAS）、神経核内封入体病（NIID）、白質脳症を伴う眼咽頭型ミオパチー（OPML）、眼咽頭遠位型ミオパチーなどが知られている。従来別個の疾患と考えられていたこれらの疾患が、詳細な臨床的な分析によりその臨床像にオーバーラップが存在することに気づかれたことから、それぞれ別の遺伝子上に CGG という同一モチーフのリピート伸長変異が起きることが原因であると発見された。このことから、リピートモチーフと表現型の間に強い関連があるというリピートモチーフ・表現型関連という新規の概念を提唱すると共に、これらの疾患に共通する病態機構の存在が考えられるという意味で疾患概念を大きく変えるものであった。その後も次々に、CGG もしくは CCG リピート伸長変異が同定されており、これらのリピート伸長変異

による毒性獲得の機序が想定されている。

本研究は、非翻訳領域のリピート伸長変異が近年多くの疾患で見いだされ、時には孤発例の発症原因をも説明できることが明らかとなってきていることを背景に、臨床の教室において人材育成、リソースの蓄積から最先端のゲノム研究を行える体制までを整えてきたことが重要であることを示している。

このようなリピート伸長変異は、遺伝性の神経筋疾患のみならず、孤発性神経筋疾患ならびに神経筋疾患以外の頻度の高い疾患（common disease）にも関係している可能性が考えられる。ロングリードシーケンサーの積極的な活用により、リピート伸長変異と疾患との関連がさらに明らかにされると予想される。また、リピート伸長変異による疾患は核酸医薬などによる治療の良い標的になると考えられ、効果的な治療法開発に直結すると期待される。



提言初版作成メンバー　（50 音順）

（日本神経学会会員）

阿部　康二、宇川　義一、梶　龍兒、亀井　聡、神田　隆、吉良　潤一、楠　進、
鈴木　則宏、祖父江　元、高橋　良輔、辻　省次、中島　健二、西澤　正豊、服部　信孝、
福山　秀直、水澤　英洋、峰松　一夫、村山　繁雄、望月　秀樹、山田　正仁

提言 2024 作成メンバー　（50 音順）

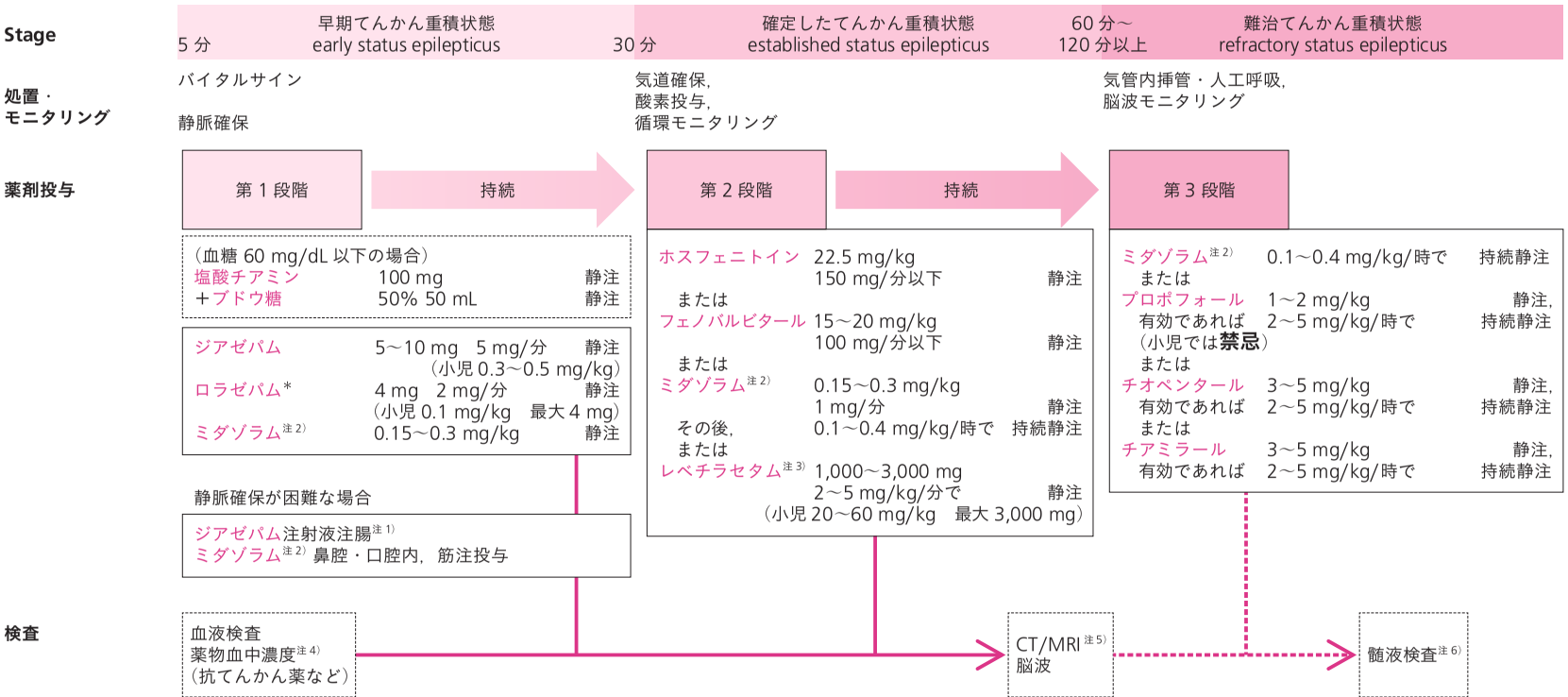
（日本神経学会会員）

＜将来構想委員会＞

青木　正志、 磯部　紀子、 井上　治久、 岩坪　威、 上野　祐司、 宇川　義一、
大山　彦光、 岡澤　均、 小野　賢二郎、 小野寺　理、 勝野　雅央、 河内　泉、
桑原　宏哉、 下畑　享良、 髙橋　祐二、 髙橋　良輔、 辻野　彰、 戸田　達史、
永井　義隆、 中原　仁、 波田野　琢、 松本　理器、 三澤　園子、 水澤　英洋、
村山　繁雄、 望月　秀樹、 八木田　佳樹、 山中　宏二、 山本　晴子、横田　隆徳、
渡辺　宏久

＜協力者＞

青木　吉嗣、石浦　浩之、和泉　唯信、小池　春樹、島田　斉、竹島　多賀夫、
徳田　隆彦、中嶋　秀人、矢部一郎、日本神経学会てんかんセクション



注 1）ジアゼパム注射液注腸の用量は 10～30 mg（小児では 0.2～0.5 mg/kg）（保険適用外）.
注 2）ミダゾラムを鼻腔・筋注投与する場合は 0.5% 注射液を 10 mg（小児では 0.3 mg/kg）使用する（保険適用外）．静注・持続静注する場合は 0.1% 注射製剤が保険適用である．
ミダゾラム 0.1% 注射製剤の添付文書での投与量は，静脈投与 0.15 mg/kg，持続投与 0.1～0.4 mg/kg/時となっている．全身麻酔療法では適宜増減する．
注 3）てんかん重積状態には保険適用外である.
注 4）てんかん治療中であれば服用中の抗てんかん薬血中濃度を確認する．また，けいれん誘発性薬物（テオフィリンなど）の過量が疑われる場合は可能であれば血中濃度を確認する.
注 5）必要に応じて頭部 MRI または CT を行い原因を検索する．必要があれば急性症候性発作に準じて治療を開始する．心因性発作の鑑別や治療効果の判定のために持続脳波モニタリングができれば理想的であるが，困難であっても，治療後にてんかん重積状態が終息しているか脳波で確認することが望ましい.
注 6）髄膜炎・脳炎などが疑われる症例は髄液検査を行う．髄液一般，培養，検鏡などのほかに，後に抗神経抗体などの検索ができるように一部を冷凍保存することが望ましい.

図 1 | てんかん重積状態の治療フローチャート〔文献 1)–5) より作成〕

表 1 | Therapeutic ranges of blood levels and pharmacokinetics of major antiepileptic drugs

Generic name (abbreviation)		Maintenance dose[a]		Dose increase range		Blood conc. reference range[b] (μg/mL)	$T_{1/2}$: elimination half-life[c] (h)			T_{max} : peak time[c] (h)	
		Adult (mg)	Child (mg/kg)	Adult (mg)	Child (mg/kg)		Adult		Child	Adult	Child
							mono-therapy	with enzyme inducer[d]			
Phenobarbital	PB	30～200	2～10	30	1～2	15～40	70～130	almost unchanged	30～75	0.5～4	0.5～2
Primidone	PRM	750～2,000	10～25	250	3～5	5～12	10～20	3～10	4.5～11	2～4	4～6
Carbamazepine	CBZ	400～1,200	5～25	100～200	3～5	4～12	10～26[e]	5～12	8～20	4～8	3～6
Phenytoin[f]	PHT	200～300	3～12	25～50	1～3	7～20	L：7～42 H：20～70	almost unchanged	L：2～16 H：8～30	4～8	2～6
Valproate	VPA	400～1,200	15～50	100～200	5～10	50～100	11～20	6～12	6～15	2～4	1～3
sustained release	VPA-R	400～1,200	15～40				12～26		6～12	7.5～16[g]	
Ethosuximide	ESM	450～1,000	15～40	150～200	5～7	40～100	40～60	20～40	30～40	1～7	1～4
Clonazepam	CZP	2～6	0.025～0.2	0.5～1	0.015～0.03	0.02～(0.07)	17～56	12～46	22～33	1～4	1～3
Nitrazepam	NZP	5～15	0.2～0.5	2～5	0.1～0.2	0.02～0.1	21～40			1.3～2.5	
Clobazam	CLB	10～40	0.2～1.0	5～10	0.1～0.2	0.03～0.3	17～49	＜30	～16	0.5～2	
N-desmethyl	CLB[h]						36～46				
Acetazolamide	AZM	250～750	10～20	125～250	3～5	10～14	10～15			2～4	
Potassium bromide	KBr	1,500～3,000	40～70	200～400	5～10	750～1,250	10～13 days		5～8 days	2	
Gabapentin	GBP	600～2,400	5～45	200～400	5～10	2～20	5～9	5～9		2～3	1～3
Topiramate	TPM	200～600	4～10	25～50	1～2.5	5～20	20～30	12～15	13～20	1～4	1～3
Lamotrigine[i]	LTG	150～400	1～5	50～100	≦0.3	2.5～15	15～35		13～27	1～3.5	4～5
(1) combined with VPA		100～200	1～3	25～50	≦0.3		30～90		30～70	4.8	3～4.5
(2) combined with enzyme inducer[d]		200～400	5～15	50～100	≦1.2		8～23		4～11	1～2	1.5～3
(3) combined with (1) and (2)		150～400	1～5	25～50	≦0.3		11～50		7～31	3.8	3.3
Levetiracetam[j]	LEV	1,000～3,000	20～60	250～500	5～10	12～46	6～8	5～8	5～6	0.5～2	
Rufinamide	RFN[k]	depend on weight	depend on weight	200～400		30～40	8～12	4～7		4～6	4
Stiripentol	STP	1,000～2,500	20～50	500	10	4～22	4～13			1～2	
Vigabatrin	VGB		50～150		≦50	2～36	5～8	4～6		0.5～2	
Perampanel	PER[l]	4～12	4～12[l]	2	2	0.05～0.4	53～136	25		0.25～2	
Lacosamide[m]	LCM	200～400	200～400[m]	≦100		10～20	12～16			0.5～4	

a：In children, the younger the age, the higher the dose per kg body weight is required to obtain a given blood concentration, the maintenance dose is higher, and half-life and peak time are shorter. In adolescents, pharmacokinetics are almost the same as adults.
b：If effective, blood concentration can stay low, or can be increased to higher than the therapeutic range as long as there is no adverse effect.
c：This is the time for the concentration to decrease by half from the peak. The time until blood concentration decreases by one-half after administration is peak time + half-life. Half-life and peak time are in principle determined for monotherapy with drug taking after meal. In combination therapy, half-life is shortened when the combination lowers blood level through interaction, and is prolonged when the combination increases blood concentration (see "Interaction" in CQ12-4 on page 128). Peak time is greatly shortened when drug is taken in fasting state, and is about 1.1-1.3 times delayed for VPA sustained release preparation alone.
d：Enzyme-inducing drugs：PB, PRM, CBZ and PHT. Increase drug metabolism in the liver, concomitant use shortens half-life of original drug.
e：Value at the time when self-induction is completed (about 3-4 weeks after starting).
f：For PHT, the higher the blood level, the longer is the half-life. L：low dose (blood level around 5 μg/mL), H：high dose (blood level 10 μg/mL or above)
g：Peak time of VPA sustained release preparation varies depending on the dosage form：5-10 h for Selenica® R fine granule, 7.5-10 h for Depakene® R tablet, and 13-16 h for Selenica® R tablet.
h：N-DMCLB is a metabolite of CLB. N-DMCLB has anticonvulsive action of approximately 1/4 strength of that of CLB. When classified by CLB：N-DMCLB concentration ratio into three groups of approximately 1：2-3 (10% of the subjects), around 1：10 (80%), and around 1：50-100 (10%), drowsiness occurs at a higher rate as the CLB：NDMCLB concentration ratio increases.
i：In Japan, monotherapy use is approved only for partial seizure (including secondarily generalized seizures) and tonic clonic seizure in 16 year-old and above. To prevent rash (especially Stevens-Johnson syndrome), follow the instructions in the package insert concerning the initial dose, the dose increase range and the maximum dose of LTG.
j：Monotherapy use only for 4 year-old and above with partial seizure.
k：Covered by insurance for 4 year-old and above. Starting dose-maximum dose is as follows：15 to <30 kg in weight：200-1,000 mg, 30 to <50 kg：400-1,800 mg, 50 to <70 kg：400-2,400 mg, ≥70 kg：400-3,200 mg. Dose increase range is：15 to <30 kg：≤200 mg, and ≥30 kg：≤400 mg. Official abbreviation is undecided and RUF is also commonly used.
l：Covered by insurance for 4 year-old and above. Official abbreviation is undecided and PRP is also commonly used.
m：Covered by insurance for 16 year-old and above.
(Compiled from：Shorvon S, Perucca E, Engel J Jr, eds. The treatment of epilepsy, 4th edition. Chichester：Wiley Blackwell, 2015, p.376-700. / Wyllie E, Gidal BE, Goodkin HP, et al eds.：Wyllie's Treatment of Epilepsy：Principles and Practice, 6th edition. Philadelphia：Wolters Kluwer, 2015, p.593-768. / Patsalos PN, Bourgeois BFD：The Epilepsy Prescriber's Guide to Antiepileptic Drugs. Cambridge：Cambridge University Press, 2010. / Drugs in Japan Forum, ed. Drugs in Japan：Ethical Drugs 2016 edition. Tokyo：Jiho Inc., 2015.)